UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 46

SYNDROME de GOUGEROT-HOUWERS-SJÖGREN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1964

PAR

Michel ZABRANIECKI

Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY....	MM. R. RUFFIÉ	*Président*
	BAZEX BEC	*Assesseurs*
	SALVADOR	
	DUPRÉ	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU SUD-OUEST

1, RUE TRIPIÈRE

1964

ZABRANIECKI (Michel)

Syndrome de Gougerot - Houwers - Sjögren

Toulouse, 1964. Imp. du Sud-Ouest, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1964, n° 46

ZABRANIECKI (Michel)

Syndrome de Gougerot - Houwers - Sjögren

Toulouse, 1964, Imp. du Sud Ouest, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1964, n° 46.

ZABRANIECKI (Michel)

Syndrome de Gougerot – Houwers Sjögren

Toulouse, 1964, Imp. du Sud-Ouest, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1964, n° 46.

ZABRANIECKI (Michel)

Syndrome de Gougerot - Houwers - Sjögren

Toulouse, 1964, Imp. du Sud-Ouest, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1964, n° 46

Syndrome

de

Gougerot - Houwers - Sjögren

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0050

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 46

SYNDROME de GOUGEROT-HOUWERS-SJÖGREN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1964

PAR

Michel ZABRANIECKI

Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY....

MM. R. RUFFIÉ	*Président*
BAZEX, BEC	*Assesseurs*
SALVADOR	*Assesseurs*
DUPRÉ	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU SUD-OUEST

1, RUE TRIPIÈRE

1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR . . . . . MM. BLANC
2e ASSESSEUR . . . . . SOREL
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER

Professeurs honoraires. . . . MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISLER, BOUNHOURE, BUGNARD

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale.	MM. MERIEL	membres.	RIEUNAU
Clinique Médicale.	GADRAT	Accouchement et obstétricie sociale.	MM. PONTONNIER
Clinique chirurgicale et gynécologique.	FABRE (P.)	Anatomie.	N.
Clinique chirurgicale et du Cancer.	GRIMOUD	Anatomie appliquée.	POULHES
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.	VIRENQUE	Anatomie pathologique. . . .	FABRE (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . .	BAZEX	Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.	ANDRIEU
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.	MOREL	Chimie biologique.	VALDIGUIE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LHEZ	Electro-Radiologie.	MARQUES
Clinique médicale infantile et Puériculture.	SOREL	Embryologie.	BROUSSY (J.)
Clinique médicale de la 1re enfance	BARDIER	Histologie.	BIMES
Clinique de Neurologie	LAZORTHES	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	DARNAUD
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.	GERAUD	Médecine Légale et du Travail.	PLANQUES
Clinique obstétricale.	GUILHEM (P.)	Médecine Sociale.	MONNIER
Clinique odonto-stomatologique.	CADENAT (H.)	Parasitologie.	BOUISSET
Clinique ophtalmologique. .	CALMETTES	Pathologie chirurgicale. . .	DAMBRIN
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . .	CALVET	Pathologie générale et Médecine expérimentale. . .	SENDRAIL
Clinique rhumatologique	RUFFIE (R.)	Physico-Chimie.	AUVERGNAT
Clinique traumatologique des		Physiologie.	LAPORTE (Y.)
		Physiologie appliquée et Pharmacologie.	BAISSET
		Physique biologique et médicale.	N.
		Propédeutique médicale. . .	LAPORTE (J.)
		Thérapeutique.	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	M. COULOUMA	Oto-Rhino-Laryngologie	MM. CLAUX
Bactériologie.	Mme ENJALBERT	Patologie médicale.	BOULARD
Biochimie médicale.	M. DOUSTE-BLAZY	Pathologie chirurgcale. . . .	LAGROT
		Physique médicale.	BRU

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie.	PLANEL	Parasitologie	RUFFIE (J.)
Ophtalmologie.	DEODATI	Physiologie	MONTASTRUC

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. BASTIDE	Electroradiologie	PONS
Anatomie pathologique	BOUISSOU	Hématologie	DUCOS
Anesthésiologie	LARENG	Histologie et Embryologie. .	GUILHEM (A.)
Carcinologie	ESTRADE	Pathologie expérimentale	GLEIZES
Chirurgie Générale	ENJALBERT	Physiologie.	BESSOU
	GEDEON	Physique médicale	COMMANAY
	SARRAZIN	Pneumo-Phtisiologie	MIGUERES
	SOUQUET		

AGREGES

Médecine générale	MM. RIBAUT	Dermatologie et syphiligraphie	DUPRÉ
	CALAZEL	Hydrologie	DENARD
	RASCOL	Médecine légale	GREZES-RUEFF
	LE TALLEC	Neurochirurgie	ESPAGNO J.
	RIBET	Neurologie et Psychiâtrie	GAYRAL
Chirurgie générale	FICAT	Obstétrique	ESPAGNO G.
	PASQUIE	Ophtalmologie	BEC
	GAUBERT	Pneumo-phtisiologie	DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie . . . . . M. THOMAS — Pathologie chirurgicale. . . . M. DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie . .	Mme DULUCQ-MATHOU	Pharmacie chimique, pharmacodynamie.	MM. CAUJOLLE
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM. BOURBON	Pharmacie galénique	STANISLAS
Chimie pharmaceutique. . . .	BLANC	Zoologie.	ROUX
Matière Médicale.	VINCENT		

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique.	M. ROQUES	Sciences Naturelles.	Mme CAUJOLLE
Pharmacie.	M. COUTURIER		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie . . . . . MM. BREUILLAUD — Sciences Physiques. . . . . M. PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie . . . . . BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . M. ROCHE — Secrétaire. . . . . M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RUFFIÉ

Professeur de Clinique rhumatologique,
Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a fait le très grand honneur de nous accepter parmi ses élèves. Nous tenons à lui exprimer notre profond attachement et notre vive reconnaissance pour la clarté et la valeur clinique de l'enseignement qu'il nous a si volontiers prodigué.

Nous sommes particulièrement heureux qu'il ait bien voulu accepter la présidence de notre jury.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSER BAZEX

Professeur de Clinique
des Maladies cutanées et syphilitiques,
Dermato-vénérologue des Hôpitaux.

Nous le remercions de l'accueil toujours bienveillant que nous avons trouvé auprès de lui et dans son Service.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance pour son enseignement et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEC

Professeur agrégé d'Ophtalmologie.

Nous le remercions vivement pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner en cette circonstance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour avoir accepté de siéger à notre jury.

MONSIEUR LE DOCTEUR SALVADOR

Chargé de Cours à la Faculté,
Médecin dermato-vénérologue des Hôpitaux.

En témoignage de notre reconnaissance pour son enseignement et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPRÉ

Professeur agrégé de Dermatologie et Syphiligraphie.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude pour avoir bien voulu siéger à notre jury.

AU DOCTEUR A. FOURNIÉ

Médecin assistant des Hôpitaux.

Qui nous a fait bénéficier de son enseignement clair et précis, et auprès de qui nous avons toujours trouvé un accueil bienveillant et de précieux conseils.

AU DOCTEUR J. PUTOIS

Assistant des Hôpitaux.

Qui a su nous donner l'exemple d'un enseignement dynamique. Nous tenons à lui exprimer notre vive gratitude pour la sympathie que nous avons trouvé à tous moments auprès de lui.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR CH. AYROLLES

Chef de Clinique de Rhumatologie,
Assistante plein temps des Hôpitaux.

Elle a été pour nous un guide très sûr dans l'élaboration de ce travail qu'elle a enrichi de ses précieux conseils et de sa connaissance approfondie des collagénoses.

Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour l'accueil bienveillant qu'elle nous a toujours prodigué.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRENKEL

Nous lui adressons nos remerciements pour l'aide qu'il a bien voulu nous accorder dans ce travail.

En témoignage de notre amitié respectueuse.

INTRODUCTION

Le Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren est une association morbide comportant une kérato-conjonctivite sèche, une xérostomie et fréquemment une atteinte rhumatismale.

La kérato-conjonctivite sèche est connue des ophtalmologues depuis plus d'un demi-siècle; son association avec un syndrome sec, concernant les glandes salivaires et muqueuses, a attiré depuis la communication de Gougerot en 1925, l'attention des dermatologues et des oto-rhino-laryngologistes. Mais ce n'est que depuis les travaux de Mulock Houwers en 1927 et surtout ceux de Sjögren en 1932 et 1933 que les rhumatologues s'intéressent au problème devenu celui d'un syndrome arthro-oculo-salivaire.

Cette association pathologique peu courante est pourtant loin d'être exceptionnelle; au fur et à mesure que l'attention des ophtalmologistes et des rhumatologues a été attirée sur son diagnostic, les cas décrits se sont multipliés : au cours de la seule année 1963 dans le Centre de Rhumatologie de Toulouse trois malades présentant ce syndrome ont été hospitalisés. C'est à cette occasion que notre maître, M. le Professeur Ruffié, a bien voulu nous en proposer l'étude à titre de sujet de thèse.

Les aspects cliniques du syndrome étant maintenant bien connus et son diagnostic parfaitement codifié, le centre d'intérêt s'est porté sur sa nosologie à la lumière

de ses différentes associations morbides ainsi que sur son étiopathogénie.

Son association assez habituelle avec la polyarthrite rhumatoïde (surtout lorsque cette dernière revêt son aspect d'affection multiviscérale) et — à un moindre degré — avec d'autres affections dites du collagène, ainsi que ses implications immunologiques la placent au carrefour même des recherches sur l'étiologie de la polyarthrite rhumatoïde et des collagénoses au sens large du mot.

Notre propos sera, après un bref rappel historique, d'essayer de montrer les conceptions actuelles tant cliniques qu'étiopathogéniques de ce syndrome et les différents traitements qui peuvent être proposés.

Nous adopterons le plan suivant :

1° Historique.
2° Etude clinique et anatomique du syndrome.
3° Etude biologique.
4° Diagnostic différentiel.
5° Présentation et discussion des observations.
6° Etiopathogénie et physiopathologie.
6° Etiopathogénie et physiopathologie.
7° Traitements.

HISTORIQUE

La kératite filamenteuse, expression oculaire du syndrome, a été décrite tout d'abord par LEBER en 1882.

SCHIRMER, en 1903, met au point son test si utile au diagnostic de kérato-conjonctivite-sèche.

FUCHS, en 1919, établit la relation entre cette kératite filamenteuse et la diminution de la sécrétion lacrymale.

HADDEN et HUTCHINSON (1888-1889) parlent de xérostomie et constatent chez une de leurs malades l'association de xérostomie et de déficience de la sécrétion lacrymale.

GOUGEROT, en 1925, fut le premier à englober ces faits disparates. Il publie le cas de trois malades atteints d'une affection « singulière » avec « insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses, de la bouche, des conjonctives et parfois des muqueuses nasales, laryngées, vulvaires ».

Deux années plus tard des manifestations rhumatismales viennent compléter cette association morbide.

En 1927, en effet, MULOCK HOUWERS fait devant la Société ophtalmologique du Royaume-Uni, une communication portant sur dix malades atteints de kératite filamenteuse dont six présentaient une polyarthrite.

A partir de 1932, le Suédois HENRICK SJÖGREN précise dans une série de publications les différents aspects cliniques et anatomiques de l'affection. Dès 1933, dans

sa monographie sur « une nouvelle conception de la kérato-conjonctivite-sèche » il écrit : « Il faut soupçonner que chaque femme âgée, arthritique, qui se plaint de symptômes de conjonctivite, souffre de kérato-conjonctivite-sèche. » Et il conclut : « La coïncidence fréquente de troubles oculaires avec hypofonctionnement des glandes lacrymales et diminution de la sécrétion salivaire, d'affections articulaires et d'autres symptômes indique que nous avons affaire à une maladie générale. ».

Depuis lors, de nombreuses publications ont paru dans le monde entier s'attachant à éclaircir l'étiopathogénie et à trouver un traitement efficace à cette affection.

Citons par ordre chronologique :

— La publication de cas familiaux par Lisch (1937).

— L'hypothèse de Stahel (1938) d'une carence vitaminique et celle de Degos (1939) d'une avitaminose C.

— Les tentatives thérapeutiques locales de Beetham (1935) et de Mac Lean (1945) par oblitération des voies lacrymales.

— Les études de Mache (première publication française en 1946 après celle de Gougerot) ; celles de Hartmann et de de Sèze (1947).

— La mise au point de l'épreuve au rose Bengale par Stigholm (1949).

— Les tentatives thérapeutiques hormonales par l'ACTH et la cortisone de Frenkel (1951), de Coste et Offret (1952).

— En 1954, Gardell et Curling sont les premiers à signaler l'existence d'une collagénose.

— Jones, en 1958, est frappé par la similitude des

modifications anatomo-pathologiques et biologiques que l'on peut retrouver entre ce syndrome et la Maladie d'Hashimoto où existent des anticorps antiglande thyroïde. Il met en évidence la présence d'anticorps antiglandes lacrymales et salivaires dans le Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. C'était la porte ouverte à de nombreuses recherches étiopathogéniques et immunologiques.

Les travaux des auteurs anglo-saxons trouvant leur impulsion dans cette découverte de JONES se poursuivent à la fois dans le domaine clinique et immunologique. A cet égard nous mentionnerons les travaux de STOLTZE (1960), ceux de BUNIM (1961), enfin ceux d'ANDERSON (1961) qui posent le problème des rapports du Syndrome de Sjögren avec les collagénoses et les maladies par auto-immunisation.

ÉTUDE CLINIQUE

Il s'agit d'une affection rare mais non exceptionnelle.

— Sjögren la retrouve une fois sur 2 000 malades de consultation ophtalmologique.

— De 1947 à 1956, Stenstam, Reader, Lackington, Charlin, Thomson et Eadie totalisent 153 cas.

— Stoltze, en 1960, étudie 139 cas rencontrés à la Clinique Mayot.

— Bunim, en 1960, réunit 40 cas.

— Vanselow, en 1963, publie 52 cas.

Dans 70 % des cas environ, cette affection atteint la femme après la ménopause. Elle s'installe de façon progressive et il n'est pas rare de ne voir la malade qu'après plusieurs années d'évolution.

Dans sa forme complète, l'affection se caractérise par :

1° Des manifestations oculaires;

2° Des manifestations bucco-pharyngées;

3° Un troisième élément, généralement représenté par une polyarthrite rhumatoïde mais parfois remplacé par une des quatre grandes connectivites;

4° Cette affection peut s'accompagner enfin de signes variés, mal systématisés.

I. LES MANIFESTATIONS OCULAIRES

La kérato-conjonctivite sèche, expression oculaire du syndrome, a été décrite pour la première fois par LEBER en 1882. La date d'apparition des troubles oculaires est variable; la kérato-conjonctivite sèche peut être le premier signe de la maladie, s'associer aux autres manifestations, ou ne survenir que tardivement, venant compléter le tableau clinique.

a) *Signes fonctionnels*

Le malade vient consulter pour des troubles divers. Il se plaint de sécheresse oculaire avec sensation de brûlure, impression de corps étranger conjonctival, contrastant avec une absence de larmoiement. Cette blépharo-conjonctivite peut s'accompagner d'une atteinte cornéenne et c'est alors pour des ulcères de la cornée que l'on examinera ces malades. Enfin la sécheresse oculaire peut être découverte au cours d'un examen systématique.

Spontanément ou dès qu'on le lui demande, le malade signale un fait essentiel : il ne peut plus pleurer; les excitations diverses, telles que l'épluchage d'un oignon, l'exposition au vent, au froid, à la poussière, sont incapables d'exciter la sécrétion lacrymale. On a remarqué qu'il existait parfois une dissociation entre le pleurer psychique et le pleurer réflexe, car certains malades soutiennent avoir pleuré au moment de grands chagrins. Nous nous rangeons volontiers à l'avis de F. MASSIN, qui, invoquant l'exemple des amputés qui continuent à souffrir au niveau d'un membre absent, croit à un mécanisme cénesthésique dû à la présence et à la persistance de l'influx nerveux d'origine corticale dans les nerfs

moteurs des muscles faciaux de la mimique et sécréteurs des glandes lacrymales.

On recherchera aussi, lors de l'interrogatoire, l'existence de « tortillons blancs » que le malade extrait de ses yeux le matin, souvent en grande abondance. Il s'agit, semble-t-il, d'un produit de la desquamation de l'épithélium conjonctival.

A ces signes fonctionnels, à cette sécheresse de l'œil, s'ajoutent des signes objectifs qu'il convient de rechercher.

b) *Examen oculaire*

Le clinicien doit accorder une grande valeur à l'accélération du clignement palpébral, dont la fréquence peut atteindre et dépasser trente par minute, alors que chez le sujet normal elle est de huit à quinze.

La conjonctive palpébrale est rougeâtre; sur le rebord des paupières apparaissent fréquemment des sécrétions visqueuses, accolées en filaments.

La conjonctive bulbaire est parfois légèrement œdémateuse et, dans les cas avancés, elle a perdu son éclat normal.

c) *Tests appréciant le degré de l'atteinte oculaire*

Trois épreuves vont venir confirmer le diagnostic de kérato-conjonctivite sèche :

1. *Le test de Schirmer :* C'est une épreuve quantitative qui a pour but de mesurer la sécrétion lacrymale.

On utilise deux bandes de papier filtre rectangulaire, de 35 mm de long sur 5 mm de large. Après avoir replié chaque bande sur 5 mm à une extrémité, on insère cette partie dans le lac lacrymal, sans anesthésie; on la laisse

en place cinq minutes, les yeux fermés, puis on mesure la longueur de papier imprégnée par les larmes en ne tenant pas compte de la partie repliée.

Un sujet normal doit mouiller plus de 15 mm; entre 10 et 15 mm la diminution est légère; au-dessous de 10 mm elle est franchement pathologique.

« Il est des individus, qui ont une conjonctive si peu sensible que malgré une glande normale, 10 mm, parfois même seulement 3 mm se recouvrent d'humidité » (SCHIRMER). C'est pourquoi, SJÖGREN préfère le test de *Schirmer modifié.*

Après avoir anesthésié la conjonctive, on insère une nouvelle bande, puis on excite la muqueuse nasale avec un pinceau imbibé d'ammoniaque ou d'un autre produit irritant. Au bout de deux minutes on mesure la partie humide de la bande qui, normalement, doit être longue d'au moins 15 mm. La principale critique que l'on puisse faire à ce procédé est le caractère antiphysiologique de l'excitant employé.

2. *La coloration au rose Bengale :* Les cellules conjonctivales et cornéennes sont lésées par la sécheresse et cette lésion est mise en évidence par les colorants vitaux qui vont être fixés sur les zones altérées. Comme colorant on emploie le plus souvent le rose Bengale à un ou deux pour cent. Le colorant étant assez douloureux, certains auteurs recommandent d'anesthésier auparavant la cornée; par contre, SJÖGREN attire l'attention sur les erreurs que cette pratique peut produire en lésant les cellules cornéennes et conjonctivales. Quoiqu'il en soit, une seule goutte de colorant suffit; un lavage abondant au sérum élimine l'excédent de rose Bengale.

La lecture se fait à la lumière du jour; on ne tient

compte que des colorations franches siégeant dans l'aire de la fente palpébrale.

STIG-HOLM a classé les résultats en trois types :

— Type A : un large triangle rouge occupe la conjonctive de chaque côté de la cornée.

— Type B : la coloration est réduite à une bande étroite de conjonctive de chaque côté de la cornée.

— Type C : la coloration est macroscopiquement non homogène, constituant des taches disséminées.

L'épreuve au rose Bengale a suscité, elle aussi, de nombreuses discussions. Certains auteurs ont voulu y voir le test spécifique de la kérato-conjonctivite sèche. En fait, il suffit d'être en présence de cellules mortes pour qu'elles prennent le rose. Il ne faut pas pratiquer en particulier l'épreuve au rose Bengale lorsque le malade vient de subir un test de Schirmer, le colorant prenant là où le papier buvard a frotté. C'est ce qui explique l'intérêt que porte SJÖGREN au troisième test de la kérato-conjonctivite sèche.

3. *L'état du film lacrymal précornéen :* Ses modifications seraient précoces. Mais il faut dire qu'il est difficilement pratiquable et que son étude malgré les travaux de KLEIN est mal connue. Le film apparaît nettement modifié, visqueux, coulant difficilement, chargé de débris graisseux.

Le reste de l'examen oculaire est, en règle générale, négatif; le volume des glandes lacrymales, qui pour SJÖGREN est toujours normal ou diminué, semble cependant très variable.

L'acuité visuelle, le fond d'œil, le champ visuel, la sensibilité cornéenne sont normaux.

Les voies lacrymales sont perméables.

d) *Evolution de la kérato-conjonctivite sèche*

Elle est lente; les complications sont en général de nature infectieuse.

Il peut s'agir :

— d'ulcères de la cornée à répétition, pouvant abaisser à la longue l'acuité visuelle par les opacités et les déformations qu'ils provoquent;

— de kératite filamenteuse, complication plus rare, fugace, caractérisée par l'existence de petits filaments verticaux, fixés par une extrémité à la cornée et pendant devant elle.

e) *Anatomopathologie*

— Au niveau des conjonctives les lésions prédominent sur la région de la conjonctive bulbaire. On note au début un œdème important de celle-ci, avec ultérieurement une dégénérescence hydropique des cellules épithéliales et une infiltration sous-épithéliale de cellules rondes (lymphocytes et éosinophiles).

— Le parenchyme de la cornée est le siège de discrets foyers de dégénérescence, avec poussées de tissu connectif venant du limbe.

— Les glandes lacrymales sont atteintes par un double processus de sclérose et de réactions inflammatoires, processus que nous retrouverons et décrirons plus longuement au niveau des glandes salivaires.

II. LES MANIFESTATIONS BUCCO-PHARYNGÉES

Les manifestations bucco-pharyngées, dominées par la xérostomie, se traduisent comme les manifestations oculaires par :

— un syndrome fonctionnel pénible,
— des modifications objectives,
— des tests spécifiques,
— des complications.

a) *Le syndrome fonctionnel*

Très marqué, il occupe souvent le premier plan du tableau clinique. Le malade éprouve une pénible sensation de sécheresse bucco-pharyngée accompagnée rapidement de gêne lors de la mastication et de la déglutition du bol alimentaire: il est obligé de boire abondamment pour avaler les aliments, et certains mets épicés ou acides sont générateurs d'une sensation de brûlure.

Ainsi la vie de ces malades est-elle très gênée et SIGUIER cite le cas de l'une de ses clientes âgée de soixante-dix ans et issue d'une vieille famille française très « collet monté », qui mâchait la gomme comme une « cattle-girl » du Texas, ce qui lui valait les admonestations de son confesseur.

b) *Examen de la bouche du malade*

— Les lèvres sont sèches, fendillées, présentant des rhagades au niveau des commissures.

— La langue dépapillée, vernissée sur sa face et ses bords, est, elle aussi, sèche; elle paraît parfois petite, comme rétrécie.

— La muqueuse de la bouche et du pharynx a perdu son humidité normale. Elle est jaunâtre et assez souvent recouverte de sécrétions filamenteuses.

— Les dents, très fragiles, cassantes, tombent de bonne heure, s'émiettant comme « mordillées à la pince ».

— Suivant leur état évolutif, les glandes salivaires sont soit hypertrophiées (lors de poussées fluxionnaires), soit au contraire atrophiques.

c) *Tests complémentaires*

Deux examens permettent d'objectiver cette xérostomie :

— *Le test du morceau de sucre :* si le malade pose sur sa langue un morceau de sucre, celui-ci au lieu de fondre en deux à trois minutes, comme chez un sujet normal, mettra, en cas de xérostomie, plus de dix minutes à s'humecter.

— *La sialographie :* La sialographie est une méthode mise au point par l'école lyonnaise. Lorsqu'on injecte par le Sténon, du lipiodol on obtient des images reflètant le degré d'atteinte des glandes parotidiennes. Parret distingue quatre types de réponses :

1. Les formes canaliculaires : les canalicules visibles sont rigides, élargies, menant à des zones riches en taches lipiodolées. La rétention lipiodolée est évidemment de règle.

2. Les formes micronodulaires : on ne trouve plus trace du système canaliculaire de la glande. Le champ parotidien est représenté par un semis de taches de lipiodol, de taille minime, mais parfois très abondantes.

3. Les formes lacunaires : la systématisation est la

même que dans le cas précédent mais les taches de lipiodol sont plus nombreuses, rendant vraisemblablement compte de pertes de substances parenchymateuses plus marquées.

4. Les formes cavitaires : de véritables cavités intra-glandulaires sont remplies de lipiodol. Il n'y a plus de systématisation possible. C'est l'image d'une lésion destructive étendue.

d) *Tout comme l'œil, la bouche est exposée à des complications*

Pyorrhée alvéolo-dentaire; surinfection dont dépendent peut-être les poussées aigües de parotidite.

e) *Anatomopathologie*

La biopsie des glandes salivaires met en évidence au début une éosinophilie de l'épithélium et une infiltration lympho-plasmocytaire dense. L'évolution se fait habituellement vers la dégénérescence et la sclérose. Cet aspect histologique est tout à fait comparable à ce que l'on observe dans la thyroïdite d'Hashimoto.

III. LES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Le troisième élément du syndrome est en général une polyarthrite rhumatoïde. Dans sa description princeps, Gougerot ne mentionnait pas les manifestations ostéo-articulaires, il en parlait pourtant dans ses observations: « Elle se plaint par périodes de douleurs violentes, dans les chevilles, genoux, hanches, coudes, épaules, cou, qui durent vingt-quatre heures ou quarante-huit heures, puis se calment » (Observation n° 1).

« Depuis mai 1924, elle se plaint de douleurs dans les doigts, pieds, épaules, genoux, qui disparaissent pour réapparaître irrégulièrement » (Observation n° 2).

Deux ans plus tard, MULOCK HOUWERS adjoignait au syndrome la notion de polyarthrite.

LA FRÉQUENCE du syndrome arthro-oculo-salivaire est diversement appréciée. Si SJÖGREN estime la fréquence de cette association à deux tiers des cas, MULOCK HOUWERS ne la retrouve que dans cinquante pour cent des observations et STENSTAM l'évalue à quatre-vingt-trois pour cent des malades.

Inversement, BUNIM, dans une étude portant sur 1 213 malades examinés par différents auteurs entre 1947 et 1956, estime à treize pour cent des cas la fréquence avec laquelle on peut retrouver un Syndrome de Gougerot-Sjögren chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Dans l'immense majorité des cas, il y a précession dans le temps de la polyarthrite rhumatoïde sur la kérato-conjonctivite sèche; parfois éclosion simultanée; très rarement précession du syndrome sec. Sur dix cas rapportés par MASSIN en 1956, sept fois la polyarthrite rhumatoïde ouvrait le tableau clinique, deux fois il y avait concomitance des deux atteintes, une fois le syndrome sec précédait les autres signes.

Les manifestations articulaires sont variables :

a) Il peut s'agir d'une polyarthrite rhumatoïde vraie, définie selon les critères de l'American Rheumatologic Association. Cette polyarthrite rhumatoïde associée à un Syndrome de Gougerot-Sjögren diffère peu de la polyarthrite rhumatoïde non accompagnée. On y retrouve avec la même fréquence l'anémie, l'éosinophilie sanguine et

parfois même des nodules sous-cutanés. Par contre, dans la polyarthrite rhumatoïde avec Syndrome de Gougerot-Sjögren on retrouve beaucoup plus souvent des phénomènes de Raynaud, une splénomégalie, une leucopénie.

Pour VANSELOW la présence de cellules de Hargraves ne serait pas plus fréquente que dans la polyarthrite rhumatoïde non accompagnée cliniquement.

b) Mais les manifestations articulaires du Syndrome de Gougerot-Sjögren ne sont pas toujours aussi bien définies :

— Il existe parfois des arthrites assez atypiques mais permanentes et objectives et l'on parle alors de polyarthrite possible.

Ce troisième critère du Syndrome de Gougerot-Sjögren, l'élément articulaire, est de loin le moins constant et BUNIM n'hésite pas à affirmer que dans la triade il peut manquer ou être remplacé par :

— un Lupus Erythémateux Disséminé,

— une Périartérite Noueuse,

— une Sclérodermie,

— une Myosite ou une Polymyosite.

Ces collagénoses surviendraient pour STOLTZE dans sept pour cent des cas. Sur les cent-trente-neuf malades examinés par elle, cinq étaient, en effet, atteints de lupus érythémateux, deux de périartérite noueuse, deux de sclérodermie. OBLATT, FEHER et CSIKY, en 1958, ont rapporté des cas de sclérodermie, MORGAN et MACLEAN de lupus érythémateux. HAAS en 1951, CARTELL et GURLING, RAMAGE et KINNEAM, enfin MUHLER en 1961, ont décrit des cas de Syndrome de Gougerot-Sjögren associés à une périartérite noueuse.

Le dépistage des éléments cliniques d'une collagénose revêt outre un élément de pronostic indéniable, un grand intérêt doctrinal; la parenté qui existe entre le syndrome sec et les maladies du collagène a donné lieu au cours de ces dernières années à d'importantes dicussions étiopathogéniques.

IV. LES SIGNES ASSOCIÉS AU SYNDROME DE GOUGEROT-HOUWERS-SJÖGREN

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren peut s'accompagner en fait de manifestations beaucoup plus diffuses et il est nécessaire lorsqu'on examine les malades d'établir un bilan de l'état général, des diverses atteintes des muqueuses, des téguments et des phanères. Il arrive aussi que certaines affections viennent se greffer avec une fréquence statistiquement significative : troubles neurologiques, manifestations thyroïdiennes, vasculaires et musculaires.

a) *Manifestations générales*

Au cours des poussées évolutives, l'état général des malades peut s'altérer. Ils présentent des clochers thermiques et parfois un état subfébrile permanent.

Les troubles digestifs observés ne suffisent pas toujours à expliquer l'amaigrissement important; l'asthénie finit par s'installer, et certains malades prennent un aspect de « sénilité précoce » que signale Sjögren et confirme Stoltze.

b) *Atteintes des muqueuses*

1. *L'atteinte des muqueuses digestives est fréquente :* la participation des muqueuses pharyngées et œsophagiennes entraîne des troubles digestifs dont l'interprétation n'est pas toujours facile. Calvet, Bazex et Coll (1958) ont constaté à propos de deux cas de Gougerot-Sjögren que les lésions œsophagiennes prédominent au niveau du tiers supérieur de cet organe. L'aspect macroscopique est le même que pour la muqueuse linguale, mais il ne paraît pas y avoir d'atteinte de la musculature et le transit baryté montre des images sensiblement normales.

La muqueuse gastrique peut être touchée par le processus et l'on retrouve fréquemment une diminution considérable et même une disparition complète de l'acide chlorhydrique libre dans le liquide de tubage, même après injection d'histamine, (Stoltze a pu rencontrer cette diminution six fois en la recherchant chez trente-six malades; nous l'avons rencontrée une fois chez une de nos trois malades). Les malades se plaignent de troubles fonctionnels banals, tels que dyspepsie, anorexie, digestions lentes.

La muqueuse anorectale est aussi parfois intéressée par le processus de xérose. On y note une certaine pâleur, avec parfois troubles vaso-moteurs, sécheresse provoquant une gêne à la défécation, une constipation opiniâtre.

Ces manifestations sont les plus fréquentes, mais on a pu décrire en outre :

— une participation pancréatique, responsable d'anorexie et de diarrhée graisseuse (Lambling et Dejours),

— des atteintes hépatiques, des hépatomégalies,

— des hernies hiatales (huit cas parmi les malades de Stoltze) et des diverticules de l'œsophage (fréquents par ailleurs au cours de la polyarthrite rhumatoïde),

— l'association à une cirrhose (Arban et Carou en 1959).

2. *L'atteinte des muqueuses respiratoires* a toujours retenu l'attention des cliniciens.

L'atteinte laryngée a été signalée par Gougerot; elle détermine « un enrouement chronique, permanent, et une sensation de sécheresse très désagréable ».

Les malades se plaignent d'avoir le nez toujours sec, croûteux : il s'agit d'une rhinite sèche, atrophique, mais qui n'est jamais associée à l'ozène.

Leheuse, en 1955, dans sa thèse, insiste sur l'atteinte de la muqueuse trachéo-bronchique. Il constate une absence de réflexe tussigène lors d'une anesthésie endotrachéale à la pantocaïne, faite au cours d'une bronchoscopie pratiquée par Chrétien. Ce dernier note « une muqueuse d'aspect légèrement inflammatoire, une sécheresse diffuse et l'absence de toute sécrétion muqueuse ».

Gougerot avait déjà noté des bronchites à répétition. Les pneumopathies chroniques ou à rechute sont fréquentes et atteignent trente pour cent des malades. De même que les infections des glandes salivaires, des yeux et du tractus digestif, elles seraient favorisées par l'altération de l'épithélium, ou une obstruction réalisée par un dépôt de sécrétions épaissies.

c) *Manifestations cutanées*

Il peut y avoir atteinte des glandes sudoripares se traduisant par une diminution de la sudation. La sécrétion

sébacée est aussi amoindrie; la peau perd sa souplesse habituelle et devient sèche et squameuse. Des pigmentations diverses ont été décrites.

d) *Altérations des phanères*

Nous avons déjà parlé de l'altération que peuvent subir les dents. Les cheveux sont cassants, ternes et on a pu signaler des cas d'alopécie. Les ongles, eux aussi, sont atteints : ils sont fragiles et secs; parfois existe une onychodystrophie du type koïlonychie comme dans le Syndrome de Plummer-Vinson.

e) *Manifestations neurologiques*

L'association au Syndrome de Sjögren de troubles neurologiques a été signalée par plusieurs auteurs : Cattan, Ajuriaguerra et Dausset ont décrit un cas particulièrement complexe avec anémie hémolytique, cirrhose, crises de narcolepsie et, à l'autopsie, lésions des noyaux gris centraux.

f) *Atteintes thyroïdiennes*

Stoltze estime qu'une atteinte thyroïdienne peut être retrouvée dans vingt pour cent des cas environ. Il peut s'agir d'hyperthyroïdie, de nodules toxiques, de goitres exophtalmiques, de thyroïdite telle qu'on en trouve dans la Maladie d'Hashimoto, enfin de cancer.

g) *Autres manifestations*

L'existence de lésions vasculaires est mentionnée dans de nombreuses observations. Il n'est pas rare que l'on puisse retrouver un Syndrome de Raynaud, des foyers d'artérite et de myosite focale ou un purpura.

Signalons à ce propos que J. Bousser, D. Christol et R. Zittoum, dans une étude sur les purpuras hyperglobuliniques de Waldenström, retrouvent ces purpuras associés dans vingt-huit pour cent des cas à un Syndrome de Gougerot-Sjögren (du moins dans leur forme dite primitive). Nous reviendrons sur ce point dans notre étude étiopathogénique.

Stoltze a signalé la fréquente survenue de splénomégalie ou d'adénopathies multiples.

ÉTUDE BIOLOGIQUE

Comme l'étude clinique, l'étude biologique des malades atteints du Syndrome de Gougerot-Sjögren va nous montrer un très grand polymorphisme. Nous étudierons successivement les manifestations hématologiques, rénales et sérologiques, en insistant particulièrement sur les recherches immunologiques qui, nous le verrons, sont à l'origine des nouvelles théories portant non seulement sur l'étiopathogénie du Syndrome de Gougerot-Sjögren mais aussi sur celle des maladies du collagène.

I. EXAMEN HÉMATOLOGIQUE

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren s'accompagne de manifestations hématologiques variables : discrète anémie (normo ou hypochrome), éosinophilie supérieure à trois pour cent dans plus de la moitié des cas.

L'existence d'une leucopénie persistante (retrouvée chez vingt-cinq pour cent des malades de Bunim et chez dix pour cent de ceux de Stoltze) évoque déjà un rapprochement avec les collagènoses et le Syndrome de Felty.

L'examen de la moelle ne montre que peu de modifications.

II. ÉTUDE DES FONCTIONS RÉNALES

Les fonctions rénales ne subissent que des modifications parcellaires. Il existe une hyposténurie, sans que l'on puisse attribuer une signification à cette diminution du pouvoir de concentration urinaire.

III. ÉTUDE DES PROTÉINES SÉRIQUES

La vitesse de sédimentation de ces malades est en général élevée.

L'électrophorèse met en évidence une dysprotéinémie mineure du type inflammatoire avec inversion du rapport SA/SG par diminution de la fraction albuminique et augmentation des gamma-globulines.

La constante de sédimentation de ces gamma-globulines est de sept unités SW.

Knudsen et Jones (1956) ont retrouvé cette augmentation des gamma globulines dans cinquante pour cent des cas et se sont orientés vers la recherche de modifications immunologiques.

IV. ÉTUDE IMMUNOLOGIQUE

Les recherches modernes tendent d'une part à la détection d'anticorps par des méthodes diverses, telles que l'immunofluorescence, d'autre part à l'étude de systèmes antigène-anticorps par les réactions de fixation du complément.

a) La positivité des réactions de Waaler-Rose, à la

benthonite et au latex retrouvée dans la presque totalité des cas, indique la présence d'un ou de plusieurs *facteurs rhumatoïdes* et ceci même chez des malades n'ayant aucune manifestation articulaire.

b) La présence *d'anticorps anti-leucocytaires* explique la fréquence avec laquelle se retrouvent dans le sérum de ces malades des cellules de Hargraves ou des corps en rosette, même en l'absence d'autres signes de lupus érythémateux disséminé.

c) Des anticorps *anti-nucléaires* décelés par les méthodes d'immunofluorescence de Coons sont retrouvés dans soixante-dix-sept pour cent des cas.

d) Par ailleurs, Jones, en 1958, a établi l'existence chez ces malades, d'anticorps *antiglande lacrymale et parotide*. Bunim, frappé par les simlitudes anatomopathologiques du Syndrome de Sjögren et de la Maladie d'Hashimoto, a retrouvé chéz onze de ses malades (sur quarante) des *anticorps antiglande thyroïde;* il a également mis en évidence chez près de quarante pour cent de ses malades des *anticorps anti-tissulaires divers* (foie. muscle strié, rein).

Bousser, Christol et Zuttoun (1961) trouvent chez deux malades des *anticorps anti-vasculaires* et *anti-érythrocytaires* identiques à ceux du purpura hypergammaglobulinémique de Waldenström.

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE ET PRONOSTIC

L'étude des différents constituants du Syndrome de Gougerot-Sjögren nous a montré l'extrême polymorphisme que pouvait prendre l'affection.

— Certains cas sont simples : il s'agit de malades ayant une polyarthrite rhumatoïde définie que rien ne permet de différencier d'une autre, si ce n'est qu'elle se trouve associée à une kérato-conjonctivite sèche et à une xérostomie. Le pronostic est alors relativement bon. Le Syndrome de Gougerot-Sjögren a une évolution chronique, progressive, s'étalant sur des années, entrecoupée parfois d'épisodes subaigüs, d'apparence infectieuse au cours desquels apparaissent fièvre et fluxions articulaires.

L'évolution du syndrome oculaire est lente, la vision reste normale tant que la cornée est intacte.

L'évolution vers la sclérose progressive des glandes salivaires aboutit à l'hyposialie de plus en plus marquée, constituant une infirmité pénible, mais la maladie ne met pas en jeu le pronostic vital.

Ce sont ces malades qui ont le moins de modifications séro-immunologiques.

— A l'opposé se trouve un groupe de malades chez lesquels le Syndrome de Gougerot-Sjögren représente une maladie générale polyviscérale, sévère, avec une évolution assez rapidement fatale.

Chez de tels sujets la polyarthrite rhumatoïde peut faire complètement défaut ou ne représenter qu'un élément négligeable dans le schéma clinique et évolutif de l'affection.

Les patients de cette catégorie se présentent communément avec un grand polymorphisme de signes cliniques et biologiques tels que : phénomène de Raynaud, fièvre de nature indéterminée, hépato-splénomégalie, insuffisance cardiaque, leucopénie, nombreuses anomalies sérologiques. Quelquefois d'ailleurs se dessine nettement le profil d'une maladie du collagène, en particulier un lupus érythémateux disséminé, ou une sclérodermie.

— Enfin, entre ces deux extrêmes, existe un troisième groupe d'états frontières au pronostic incertain difficile à déterminer.

Groupe I. — Variante de la *polyarthrite rhumatoïde:* pronostic assez bon.

Groupe II. — *Etats frontières :* grand polymorphisme clinique : pronostic incertain.

Groupe III. — Maladie générale polyviscérale (*collagénose*) *:* pronostic fatal.

DIAGNOSTIC

Pour la plupart des auteurs, le diagnostic du Syndrome de Gougerot-Sjögren se fonderait actuellement sur l'association d'une kérato-conjonctivite sèche, d'une xérostomie et d'un troisième élément qui est en général une polyarthrite rhumatoïde ou une collagénose. Mais il semble que le diagnostic puisse être porté lorsque seulement deux de ces trois éléments sont présents surtout lorsque des anomalies biologiques semblables à celles qui accompagnent habituellement une polyarthrite rhumatoïde ou une collagénose peuvent être mises en évidence.

Le diagnostic différentiel se pose avec :

— les kérato-conjonctivites sèches isolées,

— le Syndrome de Plummer Vinson,

— les syndromes oculo-salivaires.

I. LES KÉRATO-CONJONCTIVITES SÈCHES ISOLÉES

Les kérato-conjonctivites sèches isolées, qu'elles soient congénitales, secondaires (à un traumatisme crânien par exemple) ou primitives, dites essentielles, sortent du cadre du Syndrome de Gougerot-Sjögren.

Ces manifestations ajoutées au fait que l'œil est rarement le point où débute la Maladie de Gougerot-Sjögren apparaissent comme un processus morbide isolé. Le Cen-

tre Médical de l'Université de Michigan fait état de plusieurs centaines de malades, suivis pendant plusieurs années pour une kérato-conjonctivite sèche et chez lesquels on n'a jamais vu apparaître un autre élément de la triade.

II. LE SYNDROME DE PLUMMER-VINSON

Le Syndrome de Plummer-Vinson ou dysphagie sidéropénique associe des troubles de la déglutition (avec perlèche, sécheresse des lèvres, atteinte de la langue, fragilité des dents) et des altérations de la peau, des muqueuses et des phanères, proches de celles qui caractérisent le Syndrome de Gougerot-Sjögren.

L'anémie hypochrome avec sidéropénie, l'anachlorhydrie, l'atrophie de la muqueuse gastrique, qui sont propres au Syndrome de Plummer-Vinson, peuvent, nous l'avons vu, se retrouver parfois au cours du Syndrome de Gougerot-Sjögren et les tableaux cliniques sont quelquefois très proches. Mais, dans le Syndrome de Plummer-Vinson, l'œil n'est jamais frappé de sécheresse et les troubles digestifs relèvent d'altérations œsophagiennes particulières, liées au développement de membranes.

III. LES SYNDROMES OCULO-SALIVAIRES

Après avoir écarté les kérato-conjonctivites sèches isolées et le Syndrome de Plummer-Vinson, le clinicien aura à discuter le diagnostic d'un syndrome oculo-salivaire en l'absence de signes évidents de polyarthrite rhumatoïde ou de collagènose.

a) *Les avitaminoses*

L'avitaminose A :

L'avitaminose A peut provoquer une atteinte de la conjonctive, de la cornée, des muqueuses digestives, respiratoires, génito-urinaires et des téguments.

La xérophtalmie de l'avitaminose A ressemble à la kérato-conjonctivite sèche mais :

— les lésions de la conjonctive bulbaire sont différentes;

— l'héméralopie n'existe pas dans le Syndrome de Gougerot-Sjögren;

— tous les dosages de vitamine A ou de carotène effectués au cours de la Maladie de Gougerot-Sjögren donnent des chiffres normaux ou supérieurs à la normale;

— la vitamine A n'a aucun effet thérapeutique dans le Syndrome de Gougerot-Sjögren.

L'avitaminose B2 ou ariboflavinose :

L'ariboflavinose peut provoquer des lésions des lèvres, de la langue et aussi des atteintes cutanées avec sécheresse de l'ensemble de la peau.

Elle entraîne aussi des lésions oculaires avec sensation de cuisson, photophobie, diminution de l'acuité visuelle.

Mais l'examen oculaire montre une vascularisation qui n'a rien à voir avec le Syndrome de Gougerot-Sjögren; de plus la thérapeutique par le complexe vitaminique B ne donne pas, dans le Syndrome de Gougerot-Sjögren, de résultats appréciables.

b) *Le Syndrome de Heerfordt*

C'est une uvéo-parotidite subaigüe, fébrile avec hypertrophie des glandes lacrymales.

Il entraîne, après un début banal :

— une uvéite,

— une parotidite presque toujours bilatérale,

— une hypertrophie des glandes sous-maxillaires, sublinguales et lacrymales,

— mais on peut noter des manifestations neurologiques (paralysies faciale et parfois des nerfs crâniens) qui ne se retrouvent jamais lors du Syndrome de Gougerot-Sjögren.

L'anatomopathologie montre une infiltration du parenchyme glandulaire par des lymphocytes et par des cellules épithélioïdes, aspect n'existant pas dans le Syndrome de Gougerot-Sjögren.

Enfin, si les glandes lacrymales et salivaires sont tuméfiées, leur sécrétion n'est jamais diminuée. Elle est même souvent augmentée. Il n'y a jamais de xérostomie absolue et le test de Schirmer est toujours négatif.

c) *La Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann*

Elle peut, lorsque manquent les manifestations cutanées, pulmonaires, lymphatiques, osseuses (ostéite kystique multiple) et digitales, faire penser à un Syndrome de Gougerot-Sjögren.

Mais il n'y a jamais de diminution de la sécrétion lacrymale et l'histologie montre des lésions identiques à celles que nous avons discutées pour le Syndrome d'Heerfordt (qui, d'ailleurs, a été intégré dans la Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann).

d) *Le Syndrome de Mikulicz*

Il faut différencier le Syndrome et la Maladie de Mikulicz.

On appelle Maladie de Mikulicz l'affection décrite par cet auteur, caractérisée par une hypertrophie bénigne, symétrique, indolore des glandes lacrymales et salivaires, avec parfois sécheresse des yeux et de la bouche. L'hypertrophie des glandes est provoquée par une infiltration diffuse de tissu lymphoïde.

Le terme de Syndrome de Mikulicz désigne l'hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales provoquée par diverses maladies (Hodgkin, tuberculose...). Au cours de cette affection, il n'est pas exceptionnel de noter une sécheresse de la bouche, une gêne à la mastication, une fragilité des dents, une sécheresse de la conjonctive et des conjonctivites rebelles.

Morgan et Castleman (1953-1954), au cours d'une étude sur certains Syndromes de Mikulicz, concluent que ce qui était appelé dans le passé Maladie de Mikulicz pourrait n'être qu'une forme mineure d'un syndrome plus complexe : le Syndrome de Gougerot-Sjögren.

Pour avoir une vue d'ensemble des différents caractères qui opposent le Syndrome de Gougerot-Sjögren, le Syndrome d'Heerfordt, celui de Mikulicz et la Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, nous avons reproduit, à la fin de ce chapitre, le tableau comparatif qu'en donne Sjögren lui-même.

	SYNDROME DE SJÖGREN	SYNDROME DE HEERFORDT	SYNDROME DE MICKULICZ SUR MALADIE DE BESNIER-B.-S.	MALADIE DE MICKULICZ
1. Tuméfaction des parotides.	Rare, peu important, parfois atrophie.	Symptôme principal.	Symptôme principal.	Symptôme princ pal.
2. Tuméfaction des autres glandes salivaires.	Rare, peu important, parfois atrophie.	Rare.	Symptôme principal.	Symptôme princ pal.
3. Tuméfaction des glandes lacrymales.	Manque.	Rare.	Symptôme principal.	Symptôme princ pal.
4. K.C.S.	Symptôme principal.	Très rare.	Très rare.	Rare.
5. Rhino-stomato-pharyngo-laryngitis sicca. . . .	Symptôme principal (non oblig.).	Très rare.	Très rare.	Rare.
6. Vaginitis sicca.	Symptôme principal (non oblig.).	Manque.	Manque.	Manque.
7. Polyarthritis chronica.	Symptôme principal.	Manque.	Manque.	Manque.
8. a) Fièvre : b) Sédim. hématies.	Inconstante, toujours accélérée.	Inconstante. Inconstante.	Inconstante. Inconstante.	
9. Uvéitis.	Manque.	Symptôme principal.	Manque.	Manque.
10. Lésions nerveuses (Paralysie faciale, etc. . .	Manquent.	Symptôme principal (non oblig.).	Manquent.	Manquent.
11. Autres signes de Morbus Bœck (glandes lymphocytes poumons, os, peau, etc.	Manquent.	Souvent existants.	Fréquents.	Manquent.
12. Répartition sexe et âge.	Femmes après 40 ans.	Variable avant 40 ans.	Variable. H. < 30 F. < 50.	Variable.
13. Issue.	Chronique.	Passagère.	Passagère.	Chronique.
14. Histologie (glandes lacrymales et salivaires.	Destruction du parenchyme, infiltration lymphocytaire non spécifique, atrophie considérable et sclérose.	Granulation typique à cellules épithéloïdes, destruction du parenchyme, secondaire non obligatoire.	Granulation typique à cellules épithéloïdes, destruction du parenchyme, secondaire non obligatoire.	Lymphomatose agrandissem. d glandes frappée Descruction parenchyme, s condaire non ob gatoire.

OBSERVATIONS

Les trois observations recueillies au cours de l'année 1963 dans le Centre de Rhumatologie de Toulouse, réunissent les trois critères que l'on réclame habituellement pour porter le diagnostic de Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren; nous verrons qu'elles illustrent de façon probante les nouvelles conceptions cliniques et biologiques de l'affection.

OBSERVATION N° 1

M^me^ L.... (Yvonne), 57 ans.

Notre première observation concerne une malade entrée dans le Service *pour un bilan de polyarthrite rhumatoïde caractérisée.*

En effet, l'enquête clinique retrouve un début typique vers l'âge de cinquante ans, en période ménopausique. Des troubles fluxionnaires récidivants ont atteint les deux mains, les chevilles, les avant-pieds, les coudes, les genoux enfin, qui sont le siège d'hydrarthrose.

L'examen radiologique confirme l'existence d'importantes carpites bilatérales avec destructions osseuses et pincements, voire disparition des interlignes articulaires.

Les radiographies des pieds montrent également des images de tarsite avec destruction ou pincement important des interlignes.

Sur le plan hématologique, on retrouve, comme il est classique, une anémie hypochrome avec nette hyposidérémie. Cette anémie est d'ailleurs aggravée par une hernie hiatale et favorisée par des antécédents de gastrectomie subtotale pour ulcère.

Les réactions sérologiques de la polyarthrite rhumatoïde sont fortement positives : Waaler-Rose à 1/256, Latex à 1/640.

Cette polyarthrite est en phase évolutive comme en témoignent l'accélération de la vitesse de sédimentation à 99-118-123 et l'électrophorèse montrant une augmentation des alfa 2 et des gamma-globulines.

Cette malade est difficile à équilibrer sur le plan thérapeutique et paraît avoir bénéficié des corticoïdes intra-articulaires associés à l'aspirine et aux antipaludéens de synthèse.

Cette polyarthrite rhumatoïde, apparemment commune, est cependant accompagnée de particularités cliniques :

— Depuis trois ans cette malade se plaint de brûlures oculaires et ne peut plus pleurer. Sa bouche est sèche et la mastication est fortement gênée par le manque de salive. Les muqueuses gingivo-buccales et la langue sont rouge vif, vernissées, sèches au toucher.

— Ce syndrome sec oculo-salivaire, associé à une polyarthrite rhumatoïde, répond au diagnostic de Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. Des examens complémentaires vont d'ailleurs venir confirmer ce diagnostic.

— Le test de Schirmer est inférieur à 5 mm en 5 minutes.

— Un morceau de sucre posé sur la langue de la malade n'est ni fondu, ni même humecté en quinze minutes.

En résumé :

Cette malade présente une polyarthrite rhumatoïde typique, que rien ne permet, tant sur le plan clinique (à l'exception du syndrome oculo-salivaire) que sur le plan biologique, de différencier d'une polyarthrite rhumatoïde non accompagnée. Le pronostic n'est nullement modifié.

OBSERVATION N° 2

M^me^ S... (Marie-Louise), 61 ans.

Cette malade a fait à trois reprises l'objet d'une hospitalisation au Centre de Rhumatologie.

— *En novembre 1962,* cette malade se présente à nous avec :

Un état fébrile résistant aux antibiotiques.

Un mauvais état général que n'arrive pas à masquer un syndrome de surcharge dû aux corticoïdes. C'est une malade amaigrie, malgré le faciès arrondi de pleine lune, le cou de buffle et le comblement des creux sus-claviculaires. Sous l'érythrose faciale transparaît une pâleur de mauvais aloi; hématomes et ecchymoses apparaissent au niveau des membres au moindre traumatisme.

Nous retrouvons très facilement chez elle la triade caractéristique du Syndrome de Gougerot-Sjögren.

1. *La kératoconjonctivite sèche est évidente;* elle a débuté vingt ans plus tôt et s'est accompagnée en 1961 d'un ulcère de la cornée. L'acuité visuelle est diminuée; nous retrouvons lors d'un examen une kératite filamenteuse. Enfin, un test de Schirmer, inférieur à deux millimètres, vient objectiver ce syndrome sec oculaire.

2. *La xérostomie* est presque aussi ancienne. Elle s'associe à une teinte écarlate des muqueuses juguales et gingivales; la langue est rouge, vernissée, rétrécie; les dents sont remplacées par une prothèse dentaire mal tolérée.

Ce manque de salive, qui gêne la mastication tout autant que la parole, est confirmé par le test du morceau de sucre.

Les glandes salivaires, atrophiques, ne sont pas perçues.

Une sialographie va montrer un bouleversement total de l'architecture salivaire: l'image obtenue est celle d'une tache lipiodolée, elle correspond à une forme lacunaire et à un maximum de destruction. (Cliché n° 1.)

3. *Les manifestations articulaires sont atypiques,* elles sont localisées, très discrètes, et ne sont apparues que quelques mois plus tôt. Il s'agit de déformations légères, peu fluxionnaires, des articulations métacarpo-phalangiennes des deux mains, et l'on ne peut oser, pour les caractériser, que le terme de polyarthrite rhumatoïde possible.

Par contre, nous retrouvons chez cette malade une riche symptomatologie évoquant une maladie de système.

Il s'agit tout d'abord d'un syndrome cutané :

— Au niveau de la face palmaire des doigts, un peu au-dessus de la pulpe, existent des ulcérations torpides, douloureuses. Elles surviennent après une longue succession de phénomènes de Raynaud (huit ans d'évolution), respec-

tant le pouce. L'indice oscillométrique est peu modifié, l'artériographie des membres supérieurs est normale. Ces ulcérations guériront spontanément en quatre mois.

— La paume de la main apparaît capitonnée; partout ailleurs la peau est mince, atrophique, fragile, comme le comporte un syndrome de surcharge aux corticoïdes, mais elle est aussi extrêmement sèche, parfois écailleuse.

— Sur la crête cubitale, près du coude, nous voyons apparaître, puis disparaître en quatre jours, avant que nous ne le biopsions, un nodule rouge, aplati en galet, indolent, de la taille d'une pièce de un franc.

— Les membres inférieurs sont le siège d'érythromélalgie évoluant par poussée.

— Un livedo racemosa se dessine sur la face antérieure des deux genoux.

Cliché n° 1. — Sialographie, forme lacunaire.

Il existe ensuite un syndrome muqueux, moins digestif, puisque la chlorhydrie gastrique n'est que modérément diminuée, que génital : on note, en effet, du prurit et une sécheresse vulvaire.

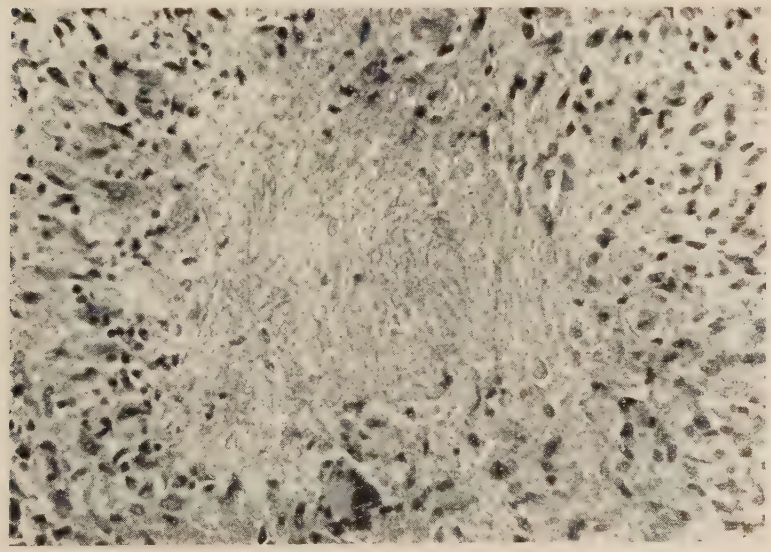
Un syndrome musculaire est également mis en évidence :

— Il est clinique : fatigabilité excessive, amyotrophie diffuse, douleur à la pression des masses musculaires.

— Il est aussi électrique, puisque l'électromyographie évoque, avec ses grandes ondes crênelées, un aspect de myosite, mais cette dernière est peut-être en rapport avec les corticoïdes.

— La biopsie musculaire ne montre pas de signe de vascularite, ni de myosite parenchymateuse. Il existe seulement quelques coulées de cellules rondes le long des gaines inter-fasciculaires.

— *L'étude de ses antécédents nous apprend qu'en 1958 la malade avait été hospitalisée dans un autre Service pour des polymicroadénopathies* associées à de la température et à un purpura des membres inférieurs. Une biopsie ganglionnaire, portant sur trois ganglions inguinaux, exa-



Cliché n° 2. — Adénite chronique.

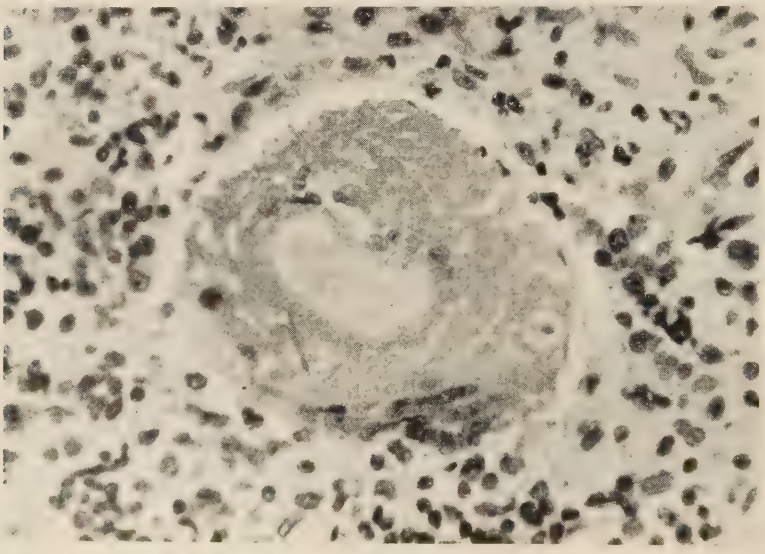
minés par le Docteur Moreau, avait donné alors les résultats suivants :

« Pas de lésions histologiques en faveur de la Maladie d'Hodgkin.

« Les lésions sont celles d'une adénite chronique d'étiologie spécifique : il existe, en effet, plusieurs foyers de nécrose non suppurés, caséiformes, cernés de sclérose ou bordés par des cellules épithélioïdes. (Cliché n° 2.) On trouve également des nids de cellules histiocytaires dont l'aspect épithélioïde est nettement affirmé. Dans ces nids sont disposées quelques cellules de Langhans, mais on ne voit pas de formation folliculaire bien individualisée. (Cliché n° 2.)

« Dans l'ensemble des ganglions, la plasmocytose est très marquée et on observe, soit dans la pulpe, soit dans la capsule, des *lésions de vascularite.* » (Cliché n° 3.)

On avait alors évoqué la possibilité d'une Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. La malade, de retour chez elle, est soumise à un traitement corticothérapique poursuivi jusqu'à la première observation au Centre de Rhumatologie.



Cliché n° 3.

— *Au point de vue biologique,* lors de cette première observation, les résultats sont les suivants :

— La vitesse de sédimentation est accélérée: 17 - 42 - 101.

— Les réactions sérologiques de la polyarthrite rhumatoïde sont négatives ainsi que les recherches de cellules de Hargraves, d'anticorps antinucléaires et antithyroglobuline. Il n'y a pas non plus de cryoglobuline.

— L'électrophorèse avec une hyper alfa 2 et gamma globulinémie est en faveur d'une dysprotéinémie mineure de type inflammatoire. L'hémogramme est sensiblement normal.

Lors de la première hospitalisation au Centre de Rhumatologie, le traitement par les corticoïdes est diminué progressivement, puis on le remplace par une association d'antipaludéens de synthèse et la malade quitte l'hôpital.

— *En février 1963,* la malade est réhospitalisée dans le Service.

L'état général s'est encore aggravé; la température prend un aspect déchiqueté, à grands clochers, d'allure pseudo-palustre.

Il existe une pneumopathie bilatérale. La malade est obnubilée, confuse et se plaint de céphalées.

Dans la région sous-maxillaire droite existe un volumineux empâtement chaud et douloureux. Une fluctuation ne tarde pas à apparaître. Une exérèse chirurgicale montre qu'il s'agit d'une adénite tuberculeuse réchauffée. Il existe des bacilles de Koch visibles à l'examen direct dans le pus.

Le traitement antibiotique spécifique entraîne une amélioration de l'état général et local suffisante pour que la malade puisse regagner son foyer.

— *Quatre mois plus tard,* la malade est réhospitalisée une troisième fois. Le tableau, outre la température et le mauvais état général, est dominé par :

— du prurit,

— de la dyspnée,

— une efflorescence dans les aires cervicales, d'adénopathies de la taille d'une noisette, fermes, indolentes, entourées de périadénite. La rate n'est pas percutable.

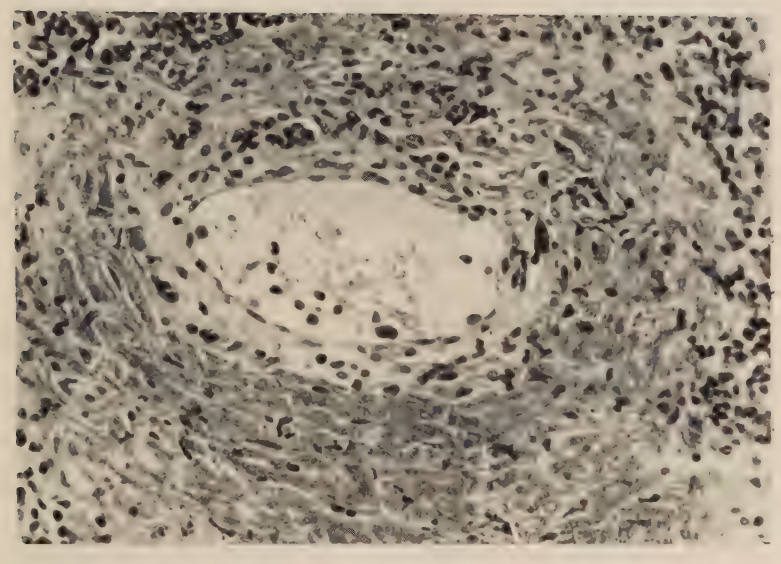
Un cliché pulmonaire décèle des adénopathies médiastinales et une image d'opacité paracardiaque droite, qui est vraisemblablement une atélectasie. (Cliché n° 4.)

Cliché n° 4. — Adénopathie médiastinale.
Opacité paracardiaque droite.

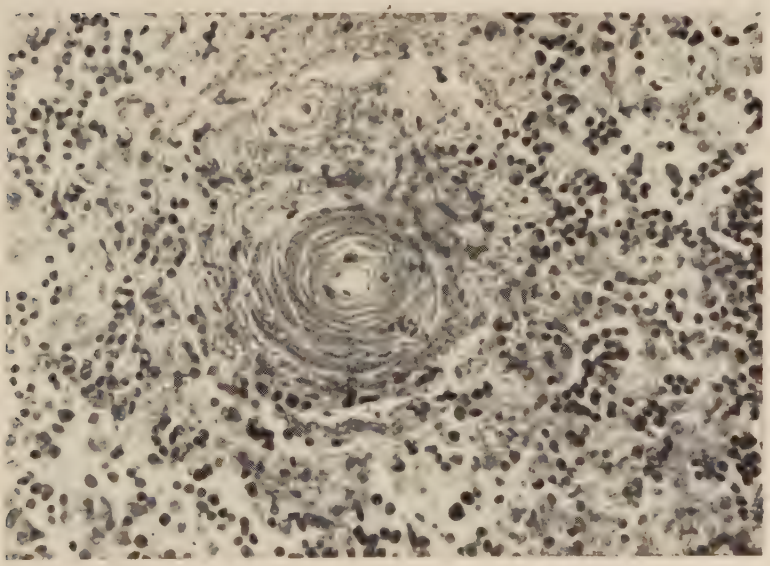
On pratique alors une biopsie d'un ganglion cervical, dont le Docteur Moreau donne le compte rendu suivant :

« Les lésions observées dans cette adénopathie sont très particulières. En effet, au sein d'une pulpe ganglionnaire très inflammatoire, on observe de multiples foyers de *vascularite avec nécrose fibrinoïde* de la paroi vasculaire et parfois exsudation fibrinoïde péri-vasculaire abondante. (Cliché n° 5.)

« L'aspect des vaisseaux les plus gros est souvent celui de bulbes d'oignon, avec feuilletage pariétal. (Cliché n° 6.) Ces lésions font penser à une maladie du collagène. Je rappelle que sur un ganglion inguinal de cette malade, vu il y



Cliché n° 5. — Foyers de vascularité
avec nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire.



Cliché n° 6. — Aspect de bulbes d'oignon
avec feuilletage pariétal.

a cinq ans, on avait rencontré, à la fois, des lésions inflammatoires épithélioïdes et nécrotiques giganto-cellulaires, qu'on ne retrouve plus dans la présente biopsie, et des lésions de vascularite granulomateuse qui doivent être évidemment rattachées aux lésions actuelles. »

Le diagnostic de périartérite noueuse peut être suggéré, mais l'évolution fatale que nous redoutions ne s'est pas produite et la malade à l'heure actuelle paraît aller relativement bien.

En résumé :

Il s'agit d'un Syndrome de Gougerot-Sjögren, dont les manifestations articulaires sont discrètes, mais dont les signes d'accompagnement associent :

— un syndrome cutanéo-muqueux,

— un syndrome musculaire,

— un syndrome ganglionnaire avec signes de vascularite évoquant une périartérite noueuse.

La tuberculose apparaît sans doute ici comme un épiphénomène favorisé par la corticothérapie. Il est également probable que la corticothérapie est partiellement responsable du syndrome musculaire.

A cette exubérance clinique répond un silence séro-immunologique. Faut-il voir là, chez une malade dont le Syndrome de Gougerot-Sjögren date de plus de vingt ans, l'extinction du processus immunologique? Tout se passerait donc comme si la destruction totale et définitive des parenchymes lacrymo-salivaires, en tarissant la source d'antigène, cessait d'exalter la formation des anticorps. C'est une hypothèse qui a pu être retenue par certains auteurs, mais elle est très contestable.

Peut-être vaut-il mieux ici incriminer la corticothérapie poursuivie pendant huit ans; elle peut parfaitement avoir bloqué la production des anticorps, avoir blanchi la malade sur le plan sérologique; mais l'évolution propre de l'affection n'en a pas été modifiée, et cela peut apparaître comme un argument supplémentaire en faveur de la théorie qui veut que les anticorps ne doivent pas toujours être considérés comme la cause d'une lésion viscérale, mais simplement parfois comme un témoin.

OBSERVATION N° 3

M^me^ F... (Victoire), 48 ans.

Cette malade est adressée en mai 1963 au Service de Rhumatologie. Il est *facile de retrouver chez elle les manifestations oculo-salivaires du syndrome sec.* Ce syndrome évolue depuis 1962, accompagné d'une hypertrophie bilatérale des parotides et des sous-maxillaires, avec parfois production d'une salive anormalement épaisse.

Le caractère douloureux de ces accès de salivation a pu faire envisager une lithiase secondaire, mais celle-ci n'a pu être confirmée par une sialographie, car le canal de sténon est impossible à cathétériser.

La symptomatologie oculaire est caractéristique avec une kératite filamenteuse sèche et un test de Schirmer très diminué.

Ce syndrome sec a été précédé par un Syndrome de Raynaud qui évolue depuis 1939. Les mains et les pieds sont également intéressés. L'aspect des mains est typique, certains doigts étant cyanosés, d'autres marmoréens; la peau est difficile à plisser.

A partir de novembre 1962, le tableau clinique s'enrichit et l'on note successivement :

— *une pleurésie séro-fibrineuse* non tuberculeuse, bilatérale, qui s'assèche sous corticothérapie;

— *des manifestations articulaires* peu fluxionnaires, compatibles avec une polyarthrite rhumatoïde;

— *des manifestations cutanées* associant :

  — un livedo racemosa des membres inférieurs,

  — des poussées d'érythème polymorphe, au niveau de la face palmaire des doigts et au niveau de la paume des deux mains;

— l'état général est encore satisfaisant.

Dans cette troisième observation, notre malade se présente donc avec une riche symptomatologie clinique.

L'enquête biologique est également féconde :

La vitesse de sédimentation est peu accélérée: 35 - 74 - 118.

La formule sanguine met en évidence une leucopénie à 3200, avec polynucléose relative normale.

L'électrophorèse est sensiblement normale. Il n'y a pas de cellules de Hargraves.

Par contre, on retrouve :

— des anticorps anti-nucléaires à un taux élevé (1/512),

— des anticorps anti-thyroglobuline: la réaction d'hémagglutination passive est positive au 1/160.

Paradoxalement, les réactions au Latex et le Waaler-Rose sont restées négatives.

En résumé :

Il s'agit d'un Syndrome de Gougerot-Sjögren typique, mais accompagné d'une symptomatologie cutanée, viscérale et biologique très riche.

Les réactions de Waaler-Rose et la réaction au Latex, pourtant recherchées à quatre reprises, sont restées négatives. En admettant, avec Thivollet, que la présence d'anticorps anti-nucléaires à un taux élevé en immunofluorescence est un meilleur critère de diagnostic que la cellule de Hargraves, certains n'hésiteraient pas à porter le diagnostic de lupus érythémateux disséminé chez cette malade.

L'aspect clinique, d'ailleurs, est compatible avec ce diagnostic.

Cette troisième observation entre donc dans le groupe des cas de Syndrome de Gougerot-Sjögren décrit par Stoltze et Bunim, où l'élément polyarthritique est remplacé par une collagénose.

ÉTIOPATHOGÉNIE DU SYNDROME DE GOUGEROT-HOUWERS-SJÖGREN

Parallèlement à l'hétérogénéité des faits cliniques et évolutifs, les hypothèses étiopathogéniques du Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren restent complexes et bien souvent décevantes. Successivement ont prévalu différentes hypothèses qui, faute de bases solides, ont dû être abandonnées. Nous les passerons en revue assez rapidement pour nous attarder seulement sur les dernières, les plus séduisantes de toutes, qui méritent d'être plus longuement discutées.

I. THÉORIE TRAUMATIQUE

Des cas de Syndrome de Sjögren d'origine traumatique ont été décrits par certains auteurs (Syndrome de Gougerot-Sjögren observé au décours d'un traumatisme crânien), mais ce ne sont là que des raretés.

II. THÉORIE INFECTIEUSE OU VIRALE

L'existence d'un état inflammatoire est indiscutable, mais on peut se demander, si ces phénomènes inflammatoires ne sont pas secondaires. En tout cas, aucun germe ni virus n'a jamais pu être mis en évidence; les broyats de glande salivaire mis en culture ou inoculés à l'animal n'ont jamais permis d'identifier un germe.

III. THÉORIE TOXIQUE

Touraine soupçonne une origine toxique et envisage la possibilité d'une intoxication par le fluor.

Cette hypothèse est actuellement abandonnée.

IV. THÉORIE DE L'AVITAMINOSE

On avait incriminé surtout l'absence de deux vitamines :

— *l'avitaminose A* avait été soupçonnée à cause de la xérophtalmie qu'elle entraîne. Mais dans le Syndrome de Gougerot-Sjögren, tous les dosages de vitamine A ou de carotène donnent des chiffres normaux et l'action thérapeutique de la vitamine A est nulle.

— *la carence en vitamine B2* provoque un syndrome oculaire, des lésions des lèvres et une sécheresse de la peau. Cependant, comme nous l'avons vu au chapitre du diagnostic différentiel, il existe de nombreuses dissemblances entre les deux syndromes; cette dissemblance est confirmée par l'inefficacité habituelle du traitement vitaminique dans le syndrome sec. Il convient toutefois de signaler que M. Franceschetti a amélioré l'état buccal de deux malades atteints de Syndrome de Sjögren au moyen d'un complexe vitaminique B.

V. THÉORIE NEURO-VÉGÉTATIVE

— Selon Leriche, le Syndrome de Gougerot-Sjögren serait conditionné par une atrophie des glandes salivaires et lacrymales, cette atrophie étant due à la réduction de l'apport sanguin par vaso-constriction.

— Pour Creyx et Lévy, le Syndrome de Gougerot-Sjögren s'intègrerait dans le cadre du syndrome sympathique cervical postérieur type Barré-Lieou.

VI. THÉORIE ENDOCRINIENNE

La fréquence de l'apparition du Syndrome de Gougerot-Sjögren chez les femmes aux environs de la ménopause ou après castration chirurgicale, a conduit à l'hypothèse d'une dysendocrinie. Mais là encore les améliorations entraînées par l'utilisation d'hormones diverses sont loin d'être convaincantes.

VII. THÉORIES MODERNES

Depuis les travaux de Jones en 1955 consacrés à la recherche d'anticorps antiglande salivaire et lacrymale dans la Maladie de Gougerot-Sjögren, on aurait fortement tendance à inclure cette affection dans le groupe des maladies par auto-immunisation et l'hypergammaglobulinémie ainsi que l'abondance des anticorps circulants, plaident en faveur d'un tel processus.

On a classiquement tenté d'expliquer les maladies humaines par auto-anticorps de la façon suivante :

— soit par modification d'un antigène sous l'effet d'une agression microbienne par exemple;

— soit par immunisation de l'organisme contre un antigène bactérien ou viral proche d'un antigène tissulaire avec lequel les anticorps formés seraient capables de réagir ultérieurement;

— Dameshek estime plus vraisemblable que selon la conception de Burnet l'auto-immunisation soit déterminée par la mutation d'une cellule immunologiquement compétente. Cette mutation aboutit à la naissance d'une population de cellules filles ou « clones » qui ont perdu, lors de la mutation initiale, la tolérance normale de ces

cellules aux antigènes de l'organisme auquel elles appartiennent.

C'est dans les cytopénies sanguines que cette théorie semble s'illustrer le mieux, et tout particulièrement pour donner un exemple, dans les anémies hémolytiques secondaires à une affection maligne du tissu formateur des anticorps. C'est ainsi que DAMESHEK par la technique des anticorps fluorescents, a montré que les lymphocytes de la leucémie lymphoïde chronique semblent élaborer des anticorps anti-hématies lorsque la maladie s'accompagne d'anémie hémolytique.

— *Les critères permettant de reconnaître à une maladie son caractère auto-immunitaire ont été établis en 1957 par* WITEBSKY. *Ils portent sur quatre points :*

1° Mise en évidence d'anticorps cellulaires ou circulants;

2° Identification de l'antigène spécifique contre lequel cet anticorps est dirigé;

3° Production chez l'animal d'expérience d'anticorps correspondants à cet antigène;

4° Reproduction chez l'animal d'expérience activement sensibilisé, de lésions anatomo-pathologiques identiques à celles de la maladie humaine.

Ces conditions sont loin d'être remplies dans la Maladie de Gougerot-Houwers-Sjögren.

— Certes on y met en évidence des anticorps circulants mais ils sont polymorphes. Les anticorps antiglande salivaire et antiglande lacrymale sont retrouvés de façon trop inconstante du moins dans l'état actuel de nos connaissances. De la même façon, les anticorps antithyroglobuline sont devenus trop peu spécifiques. Ils exis-

tent souvent dans la Maladie d'Hashimoto mais manquent parfois. On les retrouve dans plus de la moitié des maladies de la glande thyroïde indépendamment de toute thyroïdite. Ils apparaissent chez certains lépreux sans atteinte cliniquement perceptible de la thyroïde. On les détecterait enfin chez trente pour cent des femmes apparemment normales en période ménopausique (dans de telles conditions cependant leur titrage est faible).

— Ces anticorps circulants de la Maladie de Gougerot-Houwers-Sjögren ne sont spécifiques ni d'un organe ni de l'espèce et l'antigène spécifique n'a pas été identifié.

— De plus, des lapins injectés avec des broyats homogénéisés et les cobayes injectés avec des préparations identiques faites à partir de glandes lacrymales, associées à l'adjuvant de Freund, n'ont jamais développé de lésions dans les organes correspondants.

Quelle est alors la signification de ces anticorps ?

Doit-on les considérer comme les acteurs ou comme les témoins de la lésion viscérale ? Si la méthode d'immuno-fluorescence permet de localiser les anticorps anti-organes au niveau des structures correspondantes, cette fixation spécifique ne signifie pas nécessairement que la réaction est cyto-toxique.

Les mêmes arguments peuvent être utilisés à propos du facteur rhumatoïde que l'on retrouve avec une telle constance dans la Maladie de Gougerot-Houwers-Sjögren. Ces macroglobulines se comportent dans les réactions d'agglutinations passives, et dans certaines conditions, dans la réaction de précipitation, comme un anticorps antigamma-globuline, actif contre les globulines de

constante de sédimentation 7 SW. Ses caractéristiques physiques, sa nature chimique, la cinétique des réactions qu'il présente avec les gammaglobulines 7 SW sont celles d'un anticorps, et même d'un auto-anticorps puisque l'ultra-centrifugation permet d'isoler dans le sérum des rhumatisants les complexes qu'il forme avec les propres gammaglobulines du malade. De même, sa localisation mise en évidence par MELLORS au moyen de deux réactions d'immunofluorescence, dans les plasmocytes des membranes synoviales et les centres germinatifs des ganglions voisins, est celle d'un anticorps.

Rien n'indique par contre qu'il puisse avoir un rôle pathogène : l'injection de sérum de polyarthritique riche en facteur rhumatoïde n'a jamais déterminé l'apparition de symptômes cliniques chez l'homme ou chez le singe rhésus.

Dans toutes les expériences où on suscite l'apparition de ce facteur rhumatoïde par injection de germes, d'agglutinat de bacilles, de gammaglobuline hétérologue, etc., les animaux ne présentent jamais de symptômes anormaux ou de manifestations articulaires.

— Des notions identiques sont valables pour les anticorps antinucléaires que l'on retrouve si fréquemment dans le Syndrome de Gougerot-Sjögren.

— Au point de vue clinique ils sont presque spécifiques des collagénoses et tout particulièrement de la maladie lupique.

— Au point de vue biologique, ils sont remarquables parce que les corps qu'ils visent : l'acide désoxyribonucléique et la nucléoprotéine sont expérimentalement de très mauvais antigènes.

— Au point de vue expérimental, bien que théoriquement capables de se fixer sur les noyaux cellulaires de

tous les tissus et organes, ils ne paraissent avoir aucun effet pathogène; les cellules cultivées en leur présence ne manifestent que des modifications mineures de leur métabolisme. Et les rares animaux que l'on ait réussi à immuniser avec des constituants nucléaires ne deviennent pas lupiques et n'acquièrent même pas le pouvoir de fabriquer des cellules de Hargraves.

Si donc ces divers anticorps ne sont que des témoins, si la théorie auto-immunitaire ne peut être admise, quelle est la nature du processus biologique morbide en cause dans le Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren et les autres collagénoses auxquelles il est si intimement associé ?

— A la suite de Badin et de Bunim la tendance actuelle serait en faveur de l'existence d'une globuline sérique pathogène.

Les cellules immunologiquement compétentes donneraient naissance à une gammaglobuline sérique, physico-chimiquement anormale, capable de se fixer sur le tissu conjonctif pour des raisons non immunologiques et de provoquer son inflammation. Il s'agirait ici d'une *interaction protéinique non spécifique* se distinguant de la réaction antigène-anticorps par le fait que les complexes qu'elle forme sont incapables de fixer le complément.

Cette théorie de la synthèse d'une globuline sérique pathogène par des cellules immunologiquement compétentes permet de considérer la production des anticorps comme les témoins secondaires de l'inflammation et non comme sa cause.

— Cette conception aboutirait ainsi à une pathogénie commune des différentes collagénoses et le Syndrome de

Gougerot-Sjögren par son polymorphisme clinique et évolutif vient renforcer cette notion.

Comment expliquer alors que les collagénoses peuvent avoir des localisations et des expressions cliniques aussi variées ? Pour BADIN, la localisation pourrait s'expliquer par le passé pathologique du sujet qui lui laisse divers « souvenirs » hépatiques, cutanés, articulaires ou autres, jouant le rôle de facteurs localisants. Mais le rôle des micro-traumatismes de la vie quotidienne est certainement aussi important.

— Quelle est donc la nature de cette mystérieuse protéine pathogène ? BADIN ne répond pas à cette question. Elle aurait pour origine une anomalie nucléaire, probablement des plasmocytes.

BUNIM tend à penser qu'il s'agit d'une anomalie congénitale. Il se base pour affirmer cela, sur la haute fréquence de positivité des différentes réactions sérologiques chez les membres cliniquement indemnes d'une famille dont un sujet est porteur d'une maladie du collagène. LÉONHARDT rapporte à ce propos deux enquêtes familiales exceptionnellement impressionnantes.

Mais il est également permis d'admettre que cette anomalie nucléaire est acquise.

Un facteur infectieux peut être retenu depuis que l'on a découvert un virus capable de modifier *in vitro* l'acide désoxyribonucléique.

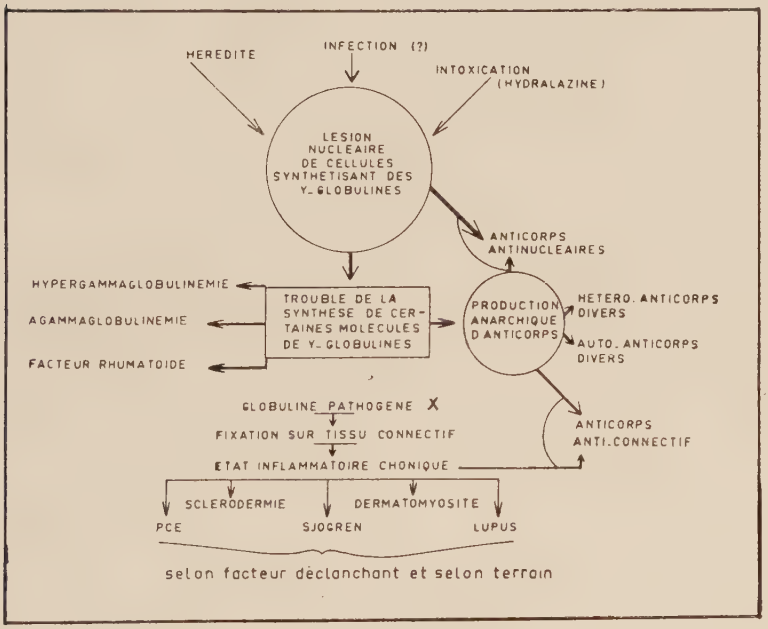
On peut inciriminer aussi une intoxication, par analogie avec ce que l'on sait de l'hydralazine responsable de syndromes cliniques transitoires fort comparables à des collagénoses.

Le caractère unitaire de cette théorie sur la pathogénie des collagénoses rendrait compte du polymorphisme

apparent du Syndrome de Gougerot-Sjögren et de certaines connectivites au cadre nosologique mal défini.

Mais cette hypothèse pathogénique, pour séduisante qu'elle soit, récèle encore trop d'inconnues pour que l'on y adhère sans réticences.

PATHOGENIE DES COLLAGENOSES



Cliché n° 7. — La Pathogénie commune de certaines collagénoses. D'après Badin (*Semaine des Hôpitaux*, n° 1/1, janvier 1962).

TRAITEMENT

Diverses thérapeutiques ont été essayées, les unes symptomatiques, les autres à visée pathogénique. Dans l'ensemble, elles sont toutes plus ou moins décevantes.

Les thérapeutiques symptomatiques tendent à remplacer ou à renforcer la sécrétion lacrymale déficiente; diverses méthodes ont été préconisées :

— Utilisation de larmes artificielles à l'aide d'un ingénieux système de lunettes faisant réservoir de liquide et permettant d'humidifier les yeux de façon permanente.

— Injections sous-cutanées de pilocarpine ou de prostigmine qui, dans la mesure où les glandes sont capables de fonctionner, renforcent les sécrétions lacrymales, salivaires et sudorales.

— Interruption chirurgicale ou par diathermo-coagulation des voies d'excrétion palpébro-nasales.

— Enfin, emploi de collyres à la cortisone.

Toute tentative de traitement à visée étiopathogénique s'est soldée par un échec :

— la vitaminothérapie,

— les hormones génitales,

— l'emploi d'extraits thyroïdiens ont été abandonnés.

La corticothérapie n'a pour la plupart des auteurs aucun effet sur la kérato-conjonctivite sèche et sur les sécrétions glandulaires.

Le traitement de fond de ces malades sera donc surtout fonction de l'atteinte rhumatismale ou de la connectivite qu'ils peuvent présenter.

1° *Les formes avec polyarthrite rhumatoïde* bénéficient du traitement habituel reposant surtout sur :

— l'acide acétylsalicilique,

— les anti-malariques de synthèse (qui sont bien tolérés et ne donnent pas d'effets secondaires),

— enfin, la corticothérapie, qui sera utilisée avec prudence et faite, dans la mesure du possible, en injection intra-articulaire.

2° *Lorsque le Syndrome de Gougerot-Sjögren est associé à une collagénose* devant le danger que représente cette dernière on utilise volontiers les corticoïdes et le traitement sera ajusté à celle-ci.

Les résultats sont variables. Le syndrome sec par lui-même ne constitue en général, pour le malade, qu'une gêne assez supportable, à laquelle il peut être au moins partiellement remédié par le traitement symptomatique et le pronostic est toujours fonction de l'atteinte associée. Le diagnostic d'une collagénose assombrit considérablement l'avenir de ces malades et justifie le recours à des thérapeutiques beaucoup plus aggressives.

Cependant, du fait de l'évolution par poussées partiellement régressives, il est très difficile d'apprécier l'efficacité d'un traitement.

CONCLUSION

Il est assez étonnant de voir combien est devenu méconnaissable le profil du Syndrome de Gougerot-Sjögren depuis les premières descriptions cliniques qui en ont été faites.

Nous avons essayé dans la description clinique et dans l'étude de nos observations de montrer cette riche symptomatologie qui rend les frontières de l'affection si mouvantes. Le même polymorphisme se retrouve dans l'étude biologique. Quant à la longue liste des étiologies de rechange, si elle doit nous inciter à la prudence en matière d'étiopathogénie, elle accuse encore cette impression de diversité.

De cette apparente complexité il est cependant possible de dégager une notion d'unicité. Par le truchement de ses apparentements cliniques et biologiques, le Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren apparaît comme une véritable plaque tournante des connectivites et oriente vers la recherche d'une pathogénie commune.

Que la théorie auto-immunitaire du Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren soit criticable, cela est probable. Que la théorie d'un facteur biochimique génétiquement déterminé soit encore très obscure, cela n'est pas douteux. Mais il faut espérer que de ces rapprochements cliniques et biologiques naîtront, grâce aux progrès de l'immuno-chimie, de fructueuses perspectives de recherche.

VU, le Président de Thèse,

R. Ruffié.

VU, le Doyen
de la Faculté de Médecine,

Lazorthes.

VU et permis d'imprimer.

Toulouse, le 25 avril 1964.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

A. Loyen.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abello (J.) et Montserrat (J.M.). — A propos du Syndrome de Sjögren-Gougerot. *Rev. Laryng.*, janv.-fév. 1962, *83*, n°s 1-2, 139-141.
2. Achenbach (W.) et Stollberg (G.). — Le Syndrome de Sjögren en clientèle générale. *Deutsche med. Wsdhr.*, 19 nov. 1954, *79*, n° 47, 1745-1748 (Bibliogr.).
3. Allègre (J.J.). — Les problèmes diagnostiques et thérapeutiques posés par le Syndrome de Gougerot-Sjögren. A propos d'un cas personnel. *Thèse*, Paris, 1957, 63 pages.
4. Allenic. — *Ann. d'Ocul.*, nov. 1947, 180, pp. 707-706.
5. Allington (H.V.). — La bouche sèche. *Arch. of Derm.*, déc. 1950, *62*, n° 6, 829-850 (Bibliogr.).
6. Amderson (J.R.), Gray (H.C.), Beck (J.S.) et Kinneau (W.F.). — Autoanticorps précipitants dans la Maladie de Sjögren. *Lancet*, 26 août 1961, n° 7200, 456-460 (Bibliogr.).
7. Appaix (A.), Rit. — Sur une observation du Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Marseille Méd.*, 1953, n° 5, 208-209.
8. Appaix (A.). — Le Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev. Laryng.*, mai-juin 1953, n°s 5-6, 330-360 (Bibliogr.) (de 1926 à 1950).
9. Appelmans. — *Arch. k'Ophtal.*, 1948, 8, p. 577.
10. Appelmans, Michiels et Van Asche. — *Ophtalmologica*, 1951, 122, 6, pp. 337-343.
11. Attwood (W.) et Poser (C.M.). — Complications neurologiques du Syndrome de Sjögren. *Neurology*, déc. 1961, *11*, n° 2, 1034-1041 (Bibliogr.).
12. Babel et Martin. — *Bull. et Mém. Soc. franç. Opht.*, 1947, *60*, pp. 304-14.
13. Badin. — « Sur la possibilité d'un facteur biologique commun dans la pathogénie des collagénoses. » *Sem. Hôp.*, 2 janv. 1962, n° 1, pp. 64-68.

14. Balik (J.). — *Am. J. Ophth.*, 1952, 35, 6, pp. 773-782.
15. Bartsocas (S.) et Michail (J.). — Sur un cas rare de Syndrome de Gougerot-Sjögren-Houwers ou « xérodermostérose » avec développement précoce des organes génitaux et du corps chez un enfant. *Arch. franç. Péd.*, 1952, *9*, n° 3, 266-269, 1 fig.
16. Beetham. — *Trans. Amer. Ophth. Soc.*, 1935.
17. Beiglbock (A.) et Hoff (H.). — Le Syndrome de Sjögren (1re partie). *Deutsche Med. Wschr.*, 4 janv. 1952, *77*, n° 1, 7-10, 5 fig.
18. Beiglbock (Q.) et Hoff (H.). — Le Syndrome de Sjögren. *Deutsche Med. Wschr.*, 11 janv. 1952, *77*, nos 42-45 (Bibliogr.).
19. Beiras Garcia (A.). — *Arch. Soc. Oftalm. Hispano-Amer.*, juin 1947, 7, pp. 541-542.
20. Belz et Parret. — *La Clinique Opht.*, 1950, 4, pp. 18-40 et 1951, 1, pp. 13-24.
21. Benzecry (E.) et Roman (N. Sr.). — Physiopathologie et traitement du Syndrome de Sjögren. *Semana Med.*, 27 nov. 1958, *65*, n° 3394, 975-984, 1003 (Bibliogr.).
22. Berardinelli (W.). — *Arc. Clin.*, 1er octob. 1945, pp. 430-442.
23. Berardinelli (W.). — Syndrome de Gougerot-Sjögren; « Œil sec et bouche sèche » de Leriche. *Lyon Chir.*, av. 1950, *45*, n° 3, 281-286, 4 fig. (Bibliogr.).
24. Bercher, Belz et Parret. — A propos de deux nouvelles observations de Syndrome de Sjögren. *Lyon Méd.*, 23 octob. 1949, *81*, n° 43, 267-271.
25. Berman et Lee. — *Arch. of Derm. symph.*, janv. 1950, *61*, pp. 63-70.
26. Bert (J.M.), Paleirac (R.), Vialla (M.) et Lamarche (S.). — Etude radiocinématographique d'un syndrome de Sjögren (présentation de film). *J. Radiol. Electrol.*, janv.-fév. 1962, *43*, nos 1-2, 83.
27. Betglbock (W.) et Hoff (J.). — *Deut. Med. Wochensch.*, janv. 1952, 77, 1, 4, pp. 7-10-2, 11 janvier 1952, pp. 42-45.
28. Bloch (K.J.), Bunim (J.J.), Cohen (M.) et Ovary (Z.). — Syndrome de Sjögren. Mise en évidence d'anticorps sensibilisants cutanés par anaphylaxie cutanée passive. *Arthritis a. Rheum.*, déc. 1962, *5*, n° 6, 638.

29. Bohm (A.). — Le complexe symptomatique de Sjögren. *Müch. Med. Wschr.*, 15, sept. 1950, *92*, n°s 23/24, 956-962 (Bibliogr.).
30. Bossalino (G.). — Kératite filamenteuse et kératite sèche. *Bull. d'Oc.*, 1942, 21, 500.
31. Bourne (W.A.) et Wagstaff (J.K.). — Syndrome de Sjögren. *Proc. Roy. Soc. Med.*, mai 1951, *44*, n° 5, 406-407.
32. Bousser (J.), Christol (D.) et Zuttoun (R.). — Purpura hyperglobulinique de Waldenstroem et Syndrome de Sjögren-Gougerot. Deux nouveaux cas. *Sem. Hôp. Paris*, 14-20 sept. 1961, *37*, n°s 52-53, 2531-2537, 6 fig. (Bibliogr.).
33. Breda (R.). — Ipoesocrinia totale à Syndrome de Sjögren. *Rassegna di Neurologia Vegetativa*, 1943, *5*, 325-340.
34. Bruce (G.M.). — *Arch. of Ophth.*, 26 déc. 1941, pp. 945-64.
35. Bruckner (R.). — *Ophtalmologica*, juillet-août 1945, 110, pp. 37-42.
36. Bucher (U.G.) et Reid (L.). — Syndrome de Sjögren. Relation d'un cas mortel ayant présenté des lésions pulmonaires et rénales. *Brit. J. Dis. Chest.*, juillet 1959, *3*, 237-252, 9 fig. (Bibliogr.).
37. Bunim (J.J.). — *Ann. of Rheum.*, 1960, 20-1.
38. Bureau (Y.), Jarry et Barrière. — Un cas de Syndrome de Gougerot-Sjögren, avec lésions ostéo-articulaires particulièrement sévères. *Bull. Soc. franç. Derm.*, août-oct. 1959, *69*, n° 4, 564-565.
39. Bureau (P.). — Le Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Paris Méd.*, 12 fév. 1949, *39*, n° 6, 66-67 (Bibliogr.).
40. Burnet (F.M.). — Auto-immune disease. II. Pathology of the immune disease. *Brit. Med. J.*, 1959, 2, 720.
41. Burki. — *Ophth.*, 1942, 103, p. 394.
42. Cadman (E.F.B.) et Robertson (A.J.). — Traitement du Syndrome de Sjögren par l'A.C.T.H. *Brit. Med. J.*, 12 juillet 1952, n° 4775, 68-70 (Bibliogr.).
43. Caino (H.V.), Cabarrou (A.), Biandhi (N.O.) et Baylon (N.). — Syndrome de Sjögren. *Semana Med.*, 2 mars 1961, *68*, n° 10, 407-410, 6 fig. (Bibliogr.).
44. Calmettes, Déodati et Tabarly. — Congrès Soc. franç. Opht. Paris, 21-25, mai 48.

45. Calvet (J.), Bazex (A.), Dupré (A.) et Coll (J.). — Maladie de Gougerot-Sjögren avec manifestations O.R.L. *Bull. Soc. franç. Derm.*, juin-juillet 1958, n° 3, 309-310.

46. Calvet, Ribet, Hemous et Dupré. — Syndrome muco-oculo-cutané type Gougerot-Sjögren avec ulcération du larynx, granulopénie et adénopathies. *Bull. Soc. franç. Derm.*, mai-juin 1956, *66*, n° 3, 306.

47. Carasso (R.), Dausset (J.), Cattan (R.), Ajuriaguerra (J.), Hoppeler (A.) et Zerah (Ch.). — Anémie hémolytique acquise de l'adulte avec cirrhose atrophique, syndrome nerveux complexe et Syndrome de Gougerot-Sjögren. Etude clinique, biologique et anatomique. Déductions pathogéniques. *Sem. Hôp. Paris*, 10 mars 1952, *28*, n° 19, 801-810, 12 fig. (Bibliogr.).

48. Charvat. — *Polski tygodnik lek.*, 1951, pp. 1169-1171.

49. Clément (R.). — *Presse Méd.*, 54, juin 1946, pp. 396-397.

50. Cooperman (H.C.). — *Ann. of Quester Med. and Surf.*, 4, juillet 1950, pp. 344-347.

51. Coste (F.), Laurent (F.), Basset (F.) et Chouraki (L.). — Polychondrite, polyarthrite et Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev. Rhumat.*, oct. 1961, *28*, n° 10, 498-503, 7 fig.

52. Coste (F.), Lepoivre (M.), Commissionat (Y.) et Rouchon (G.). — Syndrome de Gougerot-Sjögren au cours d'une polychondrite atrophiante. *Rev. Stomat.*, oct.-nov. 1962, *63*, n°s 10-11, 959-962.

53. Coste (F.), Offret (G.), Faulong (L.) et Uro (J.). — Syndrome de Gougerot-Sjögren. Action locale de la cortisone sur les lésions oculaires. *Rev. Rhumat.*, av. 1952, *19*, n° 4, 355-356.

54. Coverdale (H.). — *Brit. J. Opht.*, sept. 1948, 32, pp. 669-673.

55. Cremona et Braccamonte. — *Arch. Oftal.*, Buenos-Aires, 24 août 1949, pp. 233-238.

56. Creyx et Lévy. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, févr. 1948, 64, 6-13, pp. 169-178.

57. Cristini (G.). — *Riv. Oto-Neuro-Opht.*, 1952, 35, 6, pp. 59-75.

58. Cuendet (J.F.). — Le traitement de la conjonctivite de Sjögren. *Soc. Suisse d'Opht.*, Burgenstock, 28-30 sept. 1956; *Ophtalmologica,* 1957, 133, 255.

59. Dameshek (W.), Schartz (R.) and Oliwer (H.). — Current concepts of auto-immunization; an interpretative review. *Blood,* 1961, 17, 775.

60. Debray (C.), Hardouin (J.-P.) et Laumonier (R.). — Les lésions histologiques de la muqueuse gastrique au cours de la Maladie de Gougerot-Sjögren. A propos de quatre observations étudiées par gastrobiopsie muqueuse. *Bull. Soc. franç. Derm.,* nov.-déc. 1958, n° 5, 568-573 (Bibliogr.).

61. Dechaume (M.), Payen (J.), Bonneau (M.) et Dozin (A.). — La sialographie et la ponction-biopsie dans le diagnostic étiologique des affections chroniques des glandes salivaires. Troubles de la sécrétion salivaire, tuméfaction bilatérale chronique, maladies dites de système (Sjögren, Mickulicz, etc.). *Presse Méd.,* 25 déc. 1958, *66,* n° 91, 2040-2043, 16 fig. (Bibliogr.).

62. De Oya (J.C.) et Segovia (J.M.). — Le Syndrome de Sjögren. *Rev. clin. españ.,* 31 août 1951, *42,* n° 4, 231-235, 1 fig. (Bibliogr.).

63 D'Ors Perez (J.P.) et Nicorra (P.R.). — Un autre cas de Syndrome de Sjögren. *Rev. clin. españ.;* 15 janv. 1952, *43,* n° 1, 43-44, 2 fig. (Bibliogr.).

64. Dossola (A.) et Sanchez (R.). — Kératoconjonctivite (Syndrome de Gougerot-Sjögren). *Prensa Med. Argent.,* 20 janv. 1961, *48,* n° 3, 137-151 (Bibliogr.).

65. Dozin (A.). — A propos du diagnostic différentiel d'un cas de Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Arch. Stomat.,* oct. 1956, *11,* n° 4, 233-243, 6 fig.

66. Drouet et Thomas. — *Soc. Opht. Est France,* 13 juin 1948.

67. Duclos (J.), Belz et Parret. — Le Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Lyon Chir.,* juillet 1950, *45,* n° 5, 597-601, 4 fig.

68. Duke-Elder (S.). — *Brit. J. Ophth.,* 1930, 14, pp. 61-65.

69. Ehrlich (J.C.) et Greenberg (D.). — Le Syndrome de Sjögren-Gougerot. *Arch. Int. Méd.,* mai 1954, *93,* n° 5, 731-741, 5 fig. (Bibliogr.).

70. Ellman (P.) et Weber (F.). — Maladie de Sjögren avec sécheresse de la muqueuse bronchique et lésion pulmonaire incertaine. *Brit. J. Med.*, 19 fév. 1949, n° 4598, 304-305 (Bibliogr.).

71. Ellman, Weber et Goodier. — *Quart. J. Med.*, 20 janv. 1951, pp. 33-42.

72. Espildora Luque, Mosser et Gormaz. — *Rev. Med. de Chile*, mars 1948, 76, pp. 136-148.

73. Esser et Schengler. — *Artsliche Forschung*, 10 juillet 1951, 5, 9, pp. 1313-1318.

74. Faleg (G.). — Les manifestations O.R.L. dans le Syndrome de Sjögren. *Oto-Rino-Laringol. ital.*, 1952, *20*, 276-279.

75. Ferreira-Marques (J.). — Une contribution à l'étude du Syndrome de Sjögren. *Acta Derm. Venereol.*, 1960, *40*, n° 6, 485-492 (Bibliogr.) (Résumé français).

76. Fogel (D.H.). — Syndrome de Sjögren associé à un purpura bénin avec hyperglobulinémie. *New England J. Med.*, 9 juil. 1959, *261*, n° 2, 81-84 (Bibliogr.).

77. Foley (J.F.), Karlen (M.) et Watson (C.J.). — Traitement anticoagulant des ulcères cryoglobuliniques dans un cas de Syndrome de Sjögren. *J.A.M.A.*, 15 av. 1961, *176*, n° 2, 149-152.

78. Forster (H.W.). — *Arch. of Ophth.*, avr. 1951, 45, pp. 419-424.

79. Fossati. — *Radiologia Medica*, juin 1949, 35, pp. 476-482.

80. Franceschetti (A.). — *Confinis Neurologica*, 1942, 4, pp. 343-347.

81. Frenkel (D.). — Quelques aspects du Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. *Mémoire Fac. de Méd. de Toulouse*, janvier 1964, 62 pages.

82. Frenkel (M.), Hellingas (G.) et Groen (J.). — Cas de Syndrome de Sjögren traité par l'hormone adrénocorticotrophe. *Acta Endocrin.*, 1951, *6*, 161-182.

83. Frenken (J.H.). — Syndrome de Gougerot-Sjögren et lèpre. Etude d'un malade présentant les deux affections. *Dermatologia*, juin 1959, *3*, n° 2, 134-158, 7 fig. (Bibliogr.) (Résumé français).

84. Fried et Goldzieher. — *Amer. J. Ophth.*, 27 sept. 1944, pp. 1003-1006.

85. Friedman et Gernand. — *California and Wester. Med.*, janv. 1946, 64, pp. 31-32.

86. Friese et Linke. — *Deutsche Med. Wochenschr.*, 28 juillet 1950, 75, pp. 980-981.

87. Garcia Miranda (R.). — *Arch. Soc. Oft. Hispano-Amer.*, juin 1948, 8, pp. 590-602.

88. Gaulhofer (W.K.). — Action de la cortisone sur le Syndrome de Sjögren. *Acta Med. Scand.*, 1954, *149*, n° 6, 441-448 (Bibliogr.).

89. Georgiades. — *Soc. Hellen. Opht.*, avril 1951, 18.

90. Gifford, Punteney et Bellows. — *Arc. of Ophth.*, août 1943, 27, pp. 207-216.

91. Godtfredsen. — *Acta Opht.*, 1947, 25, p. 95.

92. Goguel (S.). — Contribution à l'étude du Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Inform. Dent.*, 21 sept. 1950, *12*, n° 38, 1690-1696 (Bibliogr.).

93. Goguel (S.). — Le Syndrome de Sjögren. *Concours Médical*, 10 fév. 1951, *73*, n° 6, 471-473 (Bibliogr.).

94. Gordon (M.E.) et Shandrom (E.). — Les manifestations générales du Syndrome de Sjögren : la fonction glandulaire, avec études histologiques, bactériologiques et virologiques. *Ann. of Int. Med.*, juin 1958, *48*, n° 6, 1342-1359, 5 fig. (Bibliogr.).

95. Gougerot (H.). — *Soc. franç. Dermato.*, octobre 1925, 12, in *Bull., id.*, 1925, 32, p. 376 et *Bull. Méd.*, 1926, 401, p. 360.

96. Gourinat (J.J.). — Traitement des kérato-conjonctivites sèches. Contribution à l'étude du Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Thèse*, Paris, 1957, n° 886, 51 pages.

97. Graciansky (P. de), Boulle (S.) et Hardouin. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, mai-juin 1950, 57, pp. 292-294.

98. Graciansky (de), Boulle et Hardouin (J.P.). — Syndrome de Gougerot-Sjögren d'étiologie complexe. *Bull. Soc. franç. Derm.*, mai-juin 1950, n° 3, 292-294.

99. Grandis (G.). — Contribution à l'étude du Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Oto-Rino-Laring. Ital.*, 1958, *27*, n° 1, 73-76 (Bibliogr.) (Résumé français).

100. Grasset (R.). — Contribution à l'étude du Syndrome de Gougerot-Sjögren et de ses rapports avec le Syndrome de Plummer-Vinson et les troubles d'origine hypophyso-ovarienne. Foulon, édit., Paris, 1953, 64 pages, *Thèse* n° 300.

101. Grignolo (A.). — *Bull. d'Ocul.*, oct.-décem. 1945, 24, pp. 347-395.

102. Grosz (Von). — *Klin. Monatsbl. F. Augenheilk.*, oct. 1936, 97, pp. 472-485 et *Klin. Wochensch.*, 1939, 18, p. 318.

103. Grubert (E.). — Sarcoïdose des glandes lacrymales associée à un Syndrome de Sjögren. *Arch. of Ophth.*, janv. 1956, 55, n° 1, 42-47.

104. Guichard (A.), Hollard (D.) et Fries (D.). — Syndrome de Gougerot-Sjögren, apparition tardive d'une réticulose maligne des ganglions, mortelle, avec amylose. *Lyon Méd.*, 11 mai 1958, *90*, n° 19, 719-728 (Bibliogr.).

105. Haas (E.B.H.) (de). — La réaction de la glande lacrymale aux parasympathicomimétiques chez les malades atteints du Syndrome de Sjögren. *Opht.*, janv. 1961, *141*, n° 1, 41-52.

106. Hamilton (J.B.). — *Tr. Ophth. Soc. Australia*, 1941, 2, pp. 63-71.

107. Hass (E.). — *Virchow Archiv. Für Parh. Anatomie*, 1951, 320, pp. 264-276.

108. Hamilton (J.B.). — *Tr. Ophth. Soc. Australia*, 1941, 7, pp. 42-63.

109. Harrington (A.B.) et Dewar (H.A.). — Un cas de Maladie de Sjögren avec sclérodermie. *Brit. J. Med.*, 9 juin 1951, n° 4718, 1302-1303.

110. Hartmann et de Sèze. — *Bull. Soc. Opht. Paris*, janv.-février 1947, pp. 10-13.

111. Hartwig (W.), Rudowski (W.) et Szymanska (D.). — Syndrome de Sjögren avec paraprotéinémie. Un cas. *Polski tygod. Lek.*, 1961, *16*, n° 47, 1820-1825 (Bibliogr.) (Résumé anglais).

112. Heaton (A.M.). — Syndrome de Sjögren. *Proc. Roy. Soc. Med.*, juin 1962, *55*, n° 6, 479-480 (Bibliogr.).

113. Heaton (J.P.). — Les antipaludéens dans le traitement du Syndrome de Sjögren. *Brit. Med. J.*, 13 juin 1959, n° 5136, 1512-1513, 1 tabl. (Bibliogr.).

114. Hemenway (W.G.). — La glande parotide dans la Maladie de Mickulicz et le Syndrome de Sjögren. *Ann. of Otol.-Rhin.-Laryng.*, sept. 1960, *69*, n° 3, 849, 6 fig. (Bibliogr.).

115. Henderson (J.W.). — *Amer. J. Ophth.*, février 1950, 33, pp. 197-223.

116. Heusler (A.). — Le Syndrome de Sjögren. *Practica O.R.L.*, mars 1961, *23*, n° 2, 73-91, 8 fig. (Bibliogr.) (Résumé français).

117. Hlubna-Daum (E.) et Deutschmann (R.). — Contribution à la clinique et à l'histopathologie du Syndrome de Sjögren. *Deutsche Zahn. Zschr.*, 1er août 1960, *15*, n° 15, 1113-1117, 6 fig. (Bibliogr.).

118. Holm (S.). — *Acta Ophth. Supple.*, 1949, 33.

119. Hy (R.) et Lamotte. — Un cas d'allergides nodulaires de Gougerot associé à un Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Bull. Soc. franç. Derm.*, mars-avril 1955, *62*, n° 2, 257-258.

120. Janczuk (Z.), Jedrzejewska (T.), Sobotkoowski (K.) et Izdebski (M.). — A propos du traitement du Syndrome de Sjögren. Observations cliniques. *Polski Tygod. Lek.*, 1963, *18*, n° 3, 100-104 (Bibliogr.) (Résumé anglais).

121. Jones (B.R.). — Les anticorps précipitant les larmes et la salive dans le Syndrome de Sjögren. *Lancet*, 11 oct. 1958, *2*, n° 7050, 773-776 (Bibliogr.).

122. Jorio (S.). — *Rassegna Italia d'Ottal.*, janv.-fév. 1940, 18, pp. 17-33.

123. Kahn (M.), Merritt (A.D.), Wohl (M.J.) et Orloff (J.). — Défaut de concentration rénale dans le Syndrome de Sjögren. *Ann. of Int. Med.*, juin 1962, *56*, n° 6, 883-895 (Bibliogr.).

124. Klein (M.). — *Brit. J. Ophth.*, juin 1949, 33, pp. 387-388.

125. Kenny (F.E.) et Long (J.E.). — Syndrome de Sjögren. *J.A.M.A.*, 29 mai 1957, *155*, n° 5, 435-437 (Bibliogr.).

126. Kologlu (S.). — Un cas de Syndrome de Gougerot-Houwer-Sjögren. *Sem. Hôp. Paris*, 28 déc. 1958, *34*, n° 60, 3227-3229 (Bibliogr.).

127. Lackington, Charlin et Gormaz. — *Rev. Med. Chile*, avril 1951, 79, pp. 233-237.

128. Lambling (A.) et Dejours (P.). — Etude physio-pathologique de la sécrétion des glandes digestives dans un cas de Syndrome de Gougerot-Sjögren (bouche sèche, œil sec). *Paris Méd.*, 14 avr. 1951, *41*, n° 14, 201-204, 1 fig.

129. Legrand (J.) et Billet. — Syndromes de Sjögren méconnus. *Bull. Soc. Opht. franç.*, déc. 1956, n° 10, 936-942.

130. Legrand (J.). — Les Syndromes de Sjögren méconnus. *Ann. Ocul.*, fév. 1957, *116*, n° 2, 140.

131. Legrand (J.). — Syndrome de Gougerot-Sjögren. *H. Opht.*, janv.-fév. 1957, 17, n° 1, 60.

132. Leheuzey (P.C.). — Une exocrinose : la Maladie de Gougerot-Sjögren. *Thèse*, Paris, 1955, n° 860, 58 p.

133. Leriche (R.). — *Pres. Méd.*, 1947, 55, 1er, 2, pp. 77-78.

134. Le Van Cuu. — Syndrome de Gougerot-Houwer-Sjögren (xéro-dermostéose). *Thèse*, Paris, juin 1954, n° 458, 62 pages.

135. Levi (M.). — Le Syndrome de Sjögren. *Policlinico* (Sez. part.), 13 oct. 1952, *59*, n° 41, 1345-1356 (Bibliogr.).

136. Lisch. — *Arc. f. Augenheilk.*, 1937, 110, pp. 357-364.

137. Lutman et Favata. — *Arch. of Ophth.*, mars 1946, 35, pp. 227-240.

138. Mac Lean (A.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, mai 1945, 76, pp. 179-191.

139. Maranon (G.) et Fernandez y Fernandez (M.). — Un cas de Syndrome de Sjögren traité par la cortisone. *Sem. Hôp. Paris*, 26 fév. 1953, *29*, n° 14, 697-698 (Bibliogr.) ; *Odont. Stom. max. fac.*, sept.-oct. 1953, *9*, nos 9-10, 237-241 (Bibliogr.).

140. Marchal (G.) et Maurel (G.). — Sur le Syndrome de Gougerot-Sjögren (sècheresse des muqueuses oculaires et buccales) et ses conséquences bucco-dentaires. *Rev. Odontol.*, déc. 1947, *36*, n° 12, 589-595 (Bibliogr.).

141. Marche (J.). — *Rev. du Rhumatis.*, 13 oct. 1946, pp. 295-299.

142. Martin. — *Helvt. Med. Acta*, 1928, 5, p. 583.

143. Massin (F.). — Les kératoconjonctivites sèches. *Thèse*, Paris, 1956, n° 151.

144. Medunina. — *Viestnik Ophtalm.*, 1938, 13, p. 376.

145. Mellors (R.C.), Nowdslawski (A.), Korngold (L.) and Sengson (B.L.). — Rheumatoid factor and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.*, 1961, 113, 475.

146. Meyer. — Modern trends in ophth. 11 London, 1948, p. 243.

147. Miranda. — *Oftalmologica hispano-americana*, Madrid, 1941, p. 598.

148. Morgan (A.D.) et Raven (R.W.). — Syndrome de Sjögren; une maladie générale. *Brit. J. Surg.*, sept. 1952, *40*, n° 160, 154-162, 16 fig. (Bibliogr.).

149. Morgan (W.S.). — Maladie de Mikulicz et Syndrome de Sjögren. *New England J. Med.*, juill. 1954, *251*, n° 1, 5-10 (Bibliogr.).

150. Muhler (E.). — Syndrome de Sjögren et périartérite noueuse. *Münch. Med. Wschr.*, 10 mars 1961, n° 10, 504-506 (Bibliogr.) (Résumé français).

151. Mulier (K.). — Syndrome de Marinesco-Sjögren : ataxie spinocérébelleuse avec cataracte et oligophrénie. *Zschr. Kinderh.*, 1962, *87*, n° 4, 348-353 (Bibliogr.).

152. Mulock-Houwers. — *Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom*, 1927, 47, pp. 88-95.

153. Mussio-Fournier et Poumeau-Delille. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, 62, pp. 398-399.

154. Nellen (M.). — *South Afr. Med. J.*, 16 juin 1951, 25, pp. 401-404, 23 juin 1951, pp. 427-430.

155. Ngoe-Trien-Phan. — A propos du Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Lyon Méd.*, mai 1961, 28, *93*, n° 22, 1305-1306.

156. Offret (G.) et Massin (M.). — Le Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev. Rhumat.*, juin 1954, *21*, n° 6, 463-475 (Bibliogr.).

157. Pagani (L.). — Le Syndrome de Sjögren dans le sexe masculin. *Rass. Ital. Ottal.*, janv.-fév. 1959, *28*, n°s 1-2, 67-77 (Bibliogr.).

158. Parret (J.). — La sialographie dans la Maladie de Gougerot-Sjögren. *Presse Méd.*, 24 mars 1954, *62*, n° 22, 478-479, 10 fig.

159. Patricot (J.M.). — Contribution à l'étude du Syndrome de Gougerot-Sjögren et de son traitement. *Thèse*, Marseille, 1958, n° 73.

160. Piaget (E.). — A propos du Syndrome de Gougerot-Sjögren, 6, *Gaz. Méd. France,* 10 déc. 1961, *68,* n° 23, 2871-2880.

161. Popescu (C.), Medrea (B.), Schwartz (M.) et Baciu (Z.) (Mme). — Le Syndrome de Gougerot-Sjögren. A propos de trois cas cliniques. *Presse Méd.,* 18 nov. 1961, *69,* n° 49, 2197-2198.

162. Rafle (R.B.). — Maladie de Sjögren associée à un syndrome de déficience nutritionnelle. *Brit. Med. J.,* 24 juin 1950, 1470-1471 (Bibliogr.).

163. Rausch-Stroomann (J.C.) et Dorken (H.). — A propos de l'élimination des stéroïdes dans le Syndrome de Sjögren. *Klin. Wschr.,* 1er mars 1956, *34,* nos 9-10, 253-254 (Bibliogr.).

164. Reader, Mhyte et Elmes. — *Ann. of Rheum. Diseases,* 10 sept. 1951, pp. 211-297.

165. Regan. — *Amer. J. Opht.,* 1950, 33, p. 600.

166. Reymond (C.) et Wild (C.), Frei (J.) et Beraud (T.). — Syndrome de Sjögren et insuffisance des catalyseurs cellulaires. *Schweiz. Med. Wschr.,* 3 janv. 1954, *84,* n° 14, 391-393 (Bibliogr.).

167. Richard, Cernea et Puig. — *Revue de Stomatologie,* août-sept. 1948, 49, pp. 502-510.

168. Richards et Romaine. — *Amer. J. Ophth.,* sept. 1946, 29, pp. 1121-1125.

169. Richter (G.A.). — Présentation du parenchyme dans la sialographie et son adjonction au Syndrome de Sjögren. *Arch. Ohren. Nasen. Kehlokopfh.,* 1955, *167,* nos 2-6, 482-491, 7 fig. (Bibliogr.).

170. Riva. — *Schwrie Med. Wochenschr.,* 1941, p. 376.

171. Rodriguez. — *Rev. Españ. Oto-Neuro-Oft.,* mars-avril 1950, 9, pp. 114-110.

172. Roetth (A.F.) (de). — *Am. J. Ophth.,* 1952, 35, 6, pp. 782-787.

173. Roset (J.A.) et Montserrat Viladiu (J.M.). — Considérations sur le Syndrome de Sjögren-Gougerot. *Acta O.R.L. Ibero-Amer.,* 1962, *13,* n° 2, 160 (Bibliogr.) (Résumé français).

174. Roskam (J.), Van Cauwenberge (H.) et Decortis (A.). — Test de Thorn, test au salicylate de sodium et Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Bull. Acad. Nat. Méd.,* juillet 1951, 3, 10, *135,* nos 23-24, 410-416 (Bibliogr.).

175. Rotes-Querol (J.) et Roig-Escofet (D.). — Syndrome de Sjögren. Révision et étude de sept observations personnelles. *Maroc Méd.*, oct. 1959, *38*, n° 413, 1381-1391 (Bibliogr.).

176. Rougier (J.), Colomb (K.) et Royer (J.). — Syndrome de Stevens-Johnson associé à un Syndrome de Gougerot-Sjögren fruste. *Bull. Soc. Opht. France*, mars 1958, n° 3, 233-237; *Arch. Opht.*, sept. 1958, *18*, n° 6, 662.

177. Rozier (M.) et Rotes. — Syndrome arthro-oculo-salivaire dit de Gougerot-Houwers-Sjögren (à propos d'une nouvelle observation). *Rev. Rhumat.*, fév. 1949, *16*, n° 2, 79-80.

178. Rucker (C.W.). — *Arch. of Ophth.*, 19 avril 1938, pp. 584-585.

179. Ruffié (R.), Fournié (A.) et Ayrolles (Ch). — Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. *La Clinique*, janv. 1964, n° 591, pp. 15-22.

180. Ruffié (R.), Fournié (A.), Ayrolles (Ch.) et coll. — A propos de trois cas de Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. *Société de Médecine ch. et path. de Toulouse*, séance du 17 sept. 1963.

181. Salvi (G.L.). — Contribution à la thérapeutique du syndrome oculaire et du Syndrome de Sjögren. *Bull. d'Oc.*, 1954, 33, 796.

182. Saulter (H.). — *Der. Deutsch. Ophth. Gesellsch.*, 1950, 55, pp. 70-74.

183. Scala (H.). — A propos d'un cas de Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren (considérations diagnostiques, étio-pathogéniques et thérapeutiques). *Thèse*, Paris, 1955, 57 pages.

184. Schaposnik (F.), Bergna (L.J.) et Conti (A.). — Syndrome de Sjögren et lupus érythémateux disséminé. *Prensa Med. Argent.*, 1956, 31 oct. 1955, *59*, n° 2, 102-106 (Bibliogr.).

185. Scharkler et Ourcaud. — *Journal d'Ophtalmol.*, 1944, 6, p. 422.

186. Schmidt (M.). — *Klin. Mantsbl. F. Augenheil.*, déc. 1940, 105, pp. 694-701.

187. Seligmann (M.) et Milgrom (F.). — Mise en évidence par la fixation du complément de la réaction entre acide désoxyribonucléique et sérums de malades atteints de lupus érythémateux disséminé. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, 1957, 245, 1472.

188. Sèze (S. de), Hartmann (E.), Denoix (A.) et Marqué (M^me^). — Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, 63, 1110-1112.

189. Sèze (de), Hartmann et Vermeil. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, 63, pp. 36-40.

190. Sèze (S. de), Hartmann (E.), Lichtwitz (A.), Vermeil (J.) et Denis (A.). — Œil sec, bouche sèche et polyarthrite Syndrome dit de Sjögren. *Rev. Rhumat.*, av. 1947, *14*, n° 4, 108-113, 2 fig.

191. Shearn (M.A.). — Syndrome de Sjögren associé à une sclérodermie. *Ann. of Int. Med.*, juin 1960, *52*, n° 6, 1352-1362 (Bibliogr.).

192. Shearn (M.A.). — Le Syndrome de Sjögren-Mickulicz. Ses rapports avec les affections du tissu conjonctif. *California Med.*, sept. 1961, *95*, n° 3, 159-162 (Bibliogr.).

193. Sheldon. — *Proceed. of the Roy. Soc. of Med.*, 1938-39, 32, p. 255.

194. Shikhov (K.M.) et Orzhesilkovski (V.V.). — A propos du Syndrome de Sjögren. *Klinitchescaiia Me.* (Moscou), 1961, n° 1, 136-138 (Bibliogr.).

195. Shipton et d'Ombrain. — *Med. J. Australia*, 2 nov. 1949, pp. 679-681.

196. Sibon (C.). — Contribution à l'étude des syndromes arthro-oculo-salivaires et en particulier du Syndrome de Gougerot-Mulock-Houwers-Sjögren. *Thèse*, Paris, 1957, 39 pages dact.

197. Siguier (Fred.). — Maladies vedettes, Masson et C^ie^, éditeurs, 1957.

198. Sjogren (H.). — Congressus XI Ophtalmicorum Septentrionalium, Oslo, 1947.

199. Sjogren (H.). — *Acta Med. Scandinavica*, 1948, 130, pp. 484-488.

200. Sjogren (H.). — *Ann. Ocul.*, juin 1950, 183, pp. 500-514.

201. Sjogren (H.). — *Acta Ophtal.*, 1932, p. 405. Suppl. 11, 1933, 13, 1935, pp. 1-39 et 40-45, 16, 1938, pp. 70-79 et 80-88, 18, 1940, p. 369. *Heidelberg Bericht.*, 1936. *Acta Med. Scandinav.*, 103, 1940, pp. 526-538. *Modern. Trends in Ophth.*, London, 1940. *Australasian Med. Publ.*, C° Sydney, 1943. *Ber. U. d. Versamml. d. Deutsch. Opht. Gellsch.*, 1936, 51, pp. 122-127. (Nous n'indiquons que les publications rédigées en français, anglais ou allemand.)

202. Sjogren et Eriksen. — *Brit. J. Opht.*, 1950, 34, p. 691.

203. Sjogren (H.). — *Acta Ophth.*, 1951, 29, pp. 23-47.

204. Sjogren et Kronning. — *Acta Opht.*, 1951, 20, pp. 355-360.

205. Sjogren et Eriksen. — *Acta Opht.*, 1952, 30, 5, pp. 463-365.

206. Sjogren (H.). — Quelques nouvelles recherches sur le Syndrome de Sjögren. *Acta Ophth.*, 1961, n° 4, 619-622 (Bibliogr.).

207. Stahel. — *Helvet. Med. Acta*, 1938, 5, p. 579.

208. Stanworth (A.). — *Brit. J. Ophth.*, juin 1951, 35, pp. 317-327.

209. Stenstam (T.). — *Acta Med. Scandin.*, 1947, 127, pp. 130-148.

210. Stephens. — Proceedings of the first clinical A.C.T.H. Conférence, Chicago, 1949, p. 358.

211. Stoltze (C.A.), Hanlon (D.G.), Pease (G.L.) et Henderson (J.W.). — Kératoconjonctivite sèche et Syndrome de Sjögren. *Arch. of Int. Med.*, oct. 1960, *106*, n° 4, 513-522, 5 tabl. (import. bibliogr.).

212. Stoyanov (P.K.). — Deux cas de Syndrome de Sjögren. Action thérapeutique de la résoquine. *Med. Klin.*, juin 1961, 2, *56*, n° 22, 957-958 (Bibliogr.).

213. Swan. — *Arch. of Ophth.*, 1949, 41, p. 253.

214. Tachella Costa. — *Prensa Med. Argentina*, août 1948, 35, pp. 1595-1601.

215. Taillens (J.P.). — Le Syndrome de Sjögren et sa sialographie. *Les Annales d'O.R.L.*, 1951, 68, 316.

216. Thiers (H.). — Syndrome de siccité des muqueuses de Gougerot-Sjögren et son traitement vitaminique. *Bull. Soc. franç. Dermat. Syph.*, janv.-fév. 1949, *59*, n° 1, 55-56.

217. Thonard (J.C.). — Les aspects buccaux du Syndrome de Sjögren. *Oral Surg.*, sept. 1956, *9*, n° 9, 942-951, 7 fig. (Bibliogr.).

218. Thygeson. — *Modern trends in Ophthal.*, London, 1948, 11, p. 243.

219. Touraine (A.). — La xérodermostéose (Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren). *Presse Méd.*, 15 av. 1950, *58*, n° 23, 405-408 (Bibliogr.).

220. Tuffanelli (D.L.) et Winkelmann (R.K.). — La sclérodermie et ses rapports avec les « collagénoses » : dermatomyosite, L.E.D., P.C.E. et Syndrome de Sjögren (727 cas de sclérodermie, Mayo Clinic). *Am. J. Med. Sc.*, fév. 1962, *243*, n° 2, 133-146 (Bibliogr.).

221. Urbain (G.) et Caroli (J.). — Syndrome de Sjögren-Gougerot et hépatite subaiguë. *Rev. Méd. Chir. Mal. foie*, déc. 1959, *34*, n° 6, 299-308 (Bibliogr.).

222. Valerio (M.). — Importance de la thérapeutique symptomatologique de la kérato-conjonctivite sèche. *Ann. Ott.*, 1949, 75, 64.

223. Valière-Vialeix (V.) et Robin (A.). — K.C.S. et Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Sem. Méd.* (suppl. *Sem. Hôp. Paris*), 30 déc. 1959, n° 48, 1186-1188.

224. Vanselow (N.A.), Dodson (V.N.), Angell (D.C.) et Duff (I.F.). — Etude clinique du Syndrome de Sjögren. *Ann. of Int. Med.*, janv. 1963, *58*, n° 1, 124-235, 7 tabl. (Bibliogr.).

225. Viallefont (M.H.). — Les syndromes oculo-salivaires. *Montpellier Méd.*, juillet 1953, *44*, n° 1, 15-29.

226. Vignier (M^lle^ C.). — Syndrome cataracte-oligophrénie « Star-oligophrénie de Sjögren ». *Thèse*, Paris, mai 1952, 73 p.

227. Villard (H.) et Déjean (Ch.). — Affections de l'appareil lacrymal. E.M.C. *Traité d'Opht.*, 1955, 21, 170, A 10, 9.

228. Weber et Schluter. — *Deutsch. Arch. of Kin. Med.*, 1937, 180, pp. 333-340.

229. Weber (F.P.). — *Brit. J. Ophth.*, juin 1945, 29, pp. 299-312.

230. Weil (J.P.). — Notes sur le Syndrome de Gougerot-Sjögren-Houwers ou syndrome des muqueuses sèches. *Acta Gastro-Enterol. Belg.,* oct. 1957, *20,* n° 10, 822-836 (Bibliogr.).

231. Weissmanng. — Syndrome de Sjögren. Revue de la littérature et relation d'un cas avec achalasie de l'œsophage. *Am. J. Med.,* mars 1958, *24,* n° 3, 475-481.

232. Wigley (S.C.). — Inf. pul. dans un cas de mal. de Sj. (K.C.S.) : rel. d'un cas mortel. *Med. J. Austral.,* 3 sept. 1955, *42,* n° 10, 371-374 (Bibliogr.).

233. Ziff. — « Genetics hypersensitivity and the connective tissue diseases. » *Amer. J. Med.,* 1960, 30, 1.

234. Zweifel (E.). — *Helvet. Med. Acta,* 12 juillet 1945, pp. 619-627.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 9
HISTORIQUE. 11
ETUDE CLINIQUE. 15
ETUDE BIOLOGIQUE. 31
ETUDE SYNTHÉTIQUE ET PRONOSTIC. 35
DIAGNOSTIC. 37
OBSERVATIONS. 43
ETIOPATHOGÉNIE. 55
TRAITEMENT. 65
CONCLUSION. 67
BIBLIOGRAPHIE. 69

Imprimerie du Sud-Ouest, rue Tripières, 1 - Toulouse.